

ویرایش ۱۹

## بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی

اصول طب داخلی هاریسون





ویرایش ۱۹

۲۰۱۵

# بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی

## اصول طب داخلی هاریسون

تألیف

آنتونی فوسی  
دن لونگو  
جوزف لوسکالزو

دنيس كاسپر  
استفان هوسر  
لاری جیمسون

ترجمه

زهرا محمدی  
دکتر بهنوش پیروز

ویراستار

دکتر پریشاد قوام

زیر نظر

دکتر سید محمود اسحق حسینی  
فوق تخصص گوارش و کبد  
استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



**دنيس كاسپر، استيفان هوسر، لاری جيمسون**  
**آنتونی فوسی، دن لونگو، جوزف لوسکالزو**

### بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی

ترجمه: زهرا محمدی، دکتر بهنوش پیروز  
ویراستار: دکتر پریشاد قوام  
زیرنظر: دکتر سید محمود اسحق حسینی  
فروست: ۱۰۰۵

ناشر: کتاب ارجمند

(با همکاری انتشارات ارجمند)

صفحه‌آرا و سرپرست تولید: محبوبه بازعلی پور

مدیر هنری: احسان ارجمند

ناظر چاپ: سعید خانکشلو

چاپ: غزال، صحافی: افشین

چاپ اول، بهمن ۱۳۹۴، ۱۱۰ نسخه

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۵۸-۱

این اثر، مشمول قانون حمایت مؤلفان و مصنفان و هنرمندان مصوب ۱۳۴۸ است، هر کس تمام یا قسمتی از این اثر را بدون اجازه مؤلف (ناشر) نشر یا پخش یا عرضه کند مورد پیگرد قانونی قرار خواهد گرفت.

[www.arjmandpub.com](http://www.arjmandpub.com)

عنوان و نام پدیدآور: بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی / مؤلفان دنيس كاسپر... [و ديگران]؛ مترجمان زهرا محمدی، بهنوش پیروز؛ ویراستار پریشاد قوام؛ زیرنظر دکتر سید محمود اسحق حسینی. مشخصات نشر: تهران: کتاب ارجمند: ارجمند، ۱۳۹۴. مشخصات ظاهری: ۳۳۶ ص، وزیری.

شابک: ۹۷۸-۶۰۰-۲۰۰-۴۵۸-۱

وضعیت فهرست‌نویسی: فیبا

یادداشت: کتاب حاضر ترجمه بخش‌هایی از کتاب Harrison's Principles of internal medicine - 19th ed, 2015.

عنوان دیگر: اصول طب داخلی هاریسون ۲۰۱۵.

موضوع: کبد -- بیماری‌ها؛ مجاری صفراوی -- بیماری‌ها.

شناسه افزوده: کاسپر، دنيس ال. Kasper, Dennis

I؛ محمدی، زهرا، ۱۳۷۰ - مترجم؛ پیروز، بهنوش،

۱۳۵۳ - مترجم. قوام، پریشاد، ۱۳۶۲ - ویراستار؛

هریسون، تنسلی راندولف، ۱۹۰۰ - ۱۹۷۸ م. اصول

طب داخلی هریسون

رده‌بندی کنگره: ۱۳۹۴ ۹۵/RC۸۴۵

رده‌بندی دیویی: ۶۱۶/۳۶۲

شماره کتابشناسی ملی: ۴۰۴۲۴۴۰

### مرکز پخش: انتشارات ارجمند

دفتر مرکزی: تهران بلوار کشاورز، بین خیابان کارگر و ۱۶ آذر، پلاک ۲۹۲، تلفن: ۸۸۹۸۲۰۴۰

شعبه مشهد: ابتدای احمدآباد، پاساژ امیر، طبقه پایین، انتشارات مجد دانش تلفن: ۵۱-۳۸۴۴۱۰۱۶

شعبه رشت: خیابان نامجو، روبروی ورزشگاه عضدی تلفن: ۱۳-۳۳۳۳۲۸۷۶

شعبه بابل: خیابان گنج افروز، پاساژ گنج افروز تلفن: ۱۱-۳۲۲۲۷۶۴

شعبه ساری: بیمارستان امام، روبروی ریاست تلفن: ۹۱۱-۸۰۲۰۹۰

شعبه کرمانشاه: خ مدرس، پشت پاساژ سعید، کتابفروشی دانشمند، تلفن: ۸۳-۳۷۲۸۴۸۳۸

بها: ۲۶۰۰۰ تومان

با ارسال پیامک به شماره ۰۲۱۸۸۹۸۲۰۴۰ در جریان تازه‌های نشر ما قرار بگیرید.

ارسال عدد ۱: دریافت تازه‌های نشر پزشکی به صورت پیامک

ارسال عدد ۲: دریافت تازه‌های نشر روان‌شناسی به صورت پیامک

ارسال ایمیل: دریافت خبرنامه الکترونیکی انتشارات ارجمند به صورت ایمیل

## فهرست مطالب

مقدمه ..... ۷

**بخش ۱ تظاهرات اصلی بیماری ها ..... ۹**

زردی ..... ۵۸

اتساع شکم و آسیت ..... ۵۹

**بخش ۲ سرطان شناسی ..... ۲۹**

تومورهای کبد و مجاری صفراوی ..... ۱۱۱

سرطان لوزالمعده ..... ۱۱۲

**بخش ۳ بیماری های کبد و مجاری صفراوی و پانکراس ..... ۵۹**

نحوه برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی ..... ۳۵۷

ارزیابی کارکرد کبد ..... ۳۵۸

هیپر بیلی روبینمی ها ..... ۳۵۹

هپاتیت حاد و ویروسی ..... ۳۶۰

هپاتیت توکسیک و هپاتیت ناشی از دارو ..... ۳۶۱

هپاتیت مزمن ..... ۳۶۲

بیماری الکلی کبد ..... ۳۶۳

بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیر الکلی ..... ۳۶۴

سیروز و عوارض آن ..... ۳۶۵

اطلس بیوپسی کبد ..... ۳۶۶

بیماری های ژنتیک، متابولیک و ارشاحی مبتلا کننده کبد ..... ۳۶۷

پیوند کبد ..... ۳۶۸

بیماری های کیسه صفرا و مجاری صفراوی ..... ۳۶۹

رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری لوزالمعده ..... ۳۷۰

پانکراتیت حاد و مزمن ..... ۳۷۱

هموکروماتوزیس ..... ۴۲۸

بیماری ویلسون ..... ۴۲۹

نمایه ..... ۳۲۶



## مقدمه

### کزین برتر اندیشه برنگذرد

### به نام خداوند جان و خرد

سپاس فراوان به درگاه ایزد یکتا که توفیق انتشار اثری علمی و آموزشی در طب داخلی نصیب دوستداران و طلایه داران اعتلای دانش و فرهنگ این مرز و بوم دانش پرور نمود. در عصر انفجار اطلاعات، مرزهای علوم پزشکی به خصوص طب مادر یعنی طب داخلی، به نحو چشمگیری در حال گسترش و پیشرفت می باشد، بنابراین لازم است پزشکان و دانشجویان گروه پزشکی بیش از پیش برترین اطلاعات علمی به دست آمده در حیطه پزشکی را از منابع معتبر بیاموزند.

گرچه اینترنت و فضای مجازی می تواند آخرین اطلاعات را به سرعت به کاربران انتقال دهد اما منبع اطلاعات به دست آمده نیز قابل تأمل است. یکی از مهمترین منابع حال حاضر در مورد بیماری کبدی کتاب هاریسون می باشد که مورد قبول عموم دانشگاه های جهان و ایران می باشد.

بیماری های کبدی متأسفانه روز به روز در حال افزایش در سرتاسر جهان می باشد. گرچه هپاتیت ها در بعضی کشورها بالاخص در ایران مسیر نزولی داشته ولی متأسفانه کبد چرب در جهان به طور چشمگیری در حال افزایش می باشد، عوارض کبدی داروها نیز در حال افزایش می باشد. از این رو شناخت بهتر داروها و مکانیسم اثر آنها و توکسیکولوژی داروها بایستی مورد توجه اکثر پزشکان قرار گیرد.

بیماری های متابولیک کبدی گرچه نادر هستند ولی شناخت زودرس آنها و برخورد صحیح باعث نجات جان بیمار و جلوگیری از عوارض ناتوان کننده و گاه کشنده می گردد.

سیروز نقطه پایان بیماری های کبدی است. خوشبختانه پیوند کبد به عنوان درمان قطعی سیروز ناشی از بیماری های کبدی نقطه امیدی است، به همین دلیل اندیکاسیون ها و عوارض پیوند از مباحث مهم بیماری های کبدی می باشد. با توجه به اشارات گفته شده می توان پیش بینی کرد که کتاب حاضر که ترجمه بیماری های کبدی هاریسون است نسبت به ویرایش قبلی تغییرات بسیاری کرده است.

ترجمه کتاب بسیار سلیس و صفحه آرایی و چاپ کتاب با دقت و سلیقه ای که شایسته کتاب ارزشمند طب داخلی هاریسون می باشد انجام گرفته است.

برای تمامی دست اندرکاران انتشارات ارجمند و سایر همکاران عزیز آرزوی موفقیت و سربلندی داریم.

دکتر سید محمود اسحق حسینی

فوق تخصص گوارش و کبد

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران



## بخش اول

### تظاهرات اصلی بیماری‌ها

قرار گرفته‌اند، باعث زرد رنگ شدن پوست می‌شود.

شاخص حساس دیگر برای افزایش سطح بیلی‌روبین سرم، تیره شدن رنگ ادرار است که به علت دفع کلیوی بیلی‌روبین کنژوگه رخ می‌دهد. بیماران اغلب رنگ ادرار خود را به صورت رنگ چای یا کولا (نوشابه سیاه مثل پیسی کولا - م) توصیف می‌کنند. وجود بیلی‌روبین در ادرار<sup>۶</sup> نشانه‌دهنده افزایش میزان بیلی‌روبین مستقیم سرم و بنابراین، وجود بیماری کبدی است.

افزایش سطح بیلی‌روبین سرم هنگامی رخ می‌دهد که عدم تعادل بین تولید و پاکسازی بیلی‌روبین وجود داشته باشد. ارزیابی منطقی بیمار مبتلا به زردی، به درک تولید و متابولیسم بیلی‌روبین نیاز دارد.

### تولید و متابولیسم بیلی‌روبین

(به فصل ۳۵۹ نیز مراجعه کنید) بیلی‌روبین، یک رنگدانهٔ تتراپیرولی، و حاصل تخریب هم (فروپروتوپورفیرین<sup>۷</sup> IX) می‌باشد. تقریباً ۸۰-۷۰٪ از ۲۵۰-۳۰۰ mg بیلی‌روبین تولیدی روزانه، از تخریب هموگلوبین گویچه‌های قرمز مسن خون به وجود می‌آید. بقیهٔ بیلی‌روبین از سلولهای اریترئید که پیش از موعد در مغزاستخوان تخریب شده‌اند و از باز گردش<sup>۸</sup> هموپروتئین‌هایی مانند میوگلوبین و سیتوکروم‌ها که دریافت‌های سراسر بدن یافت می‌شوند، تولید می‌شود.

تولید بیلی‌روبین در سلول‌های رتیکولاندوتلیال، عمدتاً در طحال و کبد رخ می‌دهد. اولین واکنش، که به وسیلهٔ آنزیم میکروزومی هم اکسیژناز کاتالیز می‌شود، به صورت اکسیداتیو، پیوند α در گروه پورفیرین را می‌شکند و حلقهٔ هم را باز می‌کند. فرآورده‌های نهایی این واکنش، بیلی‌وردین، منواکسیدکربن و آهن هستند. واکنش دوم، که به وسیلهٔ آنزیم سیتوزولی بیلی‌وردین ردوکتاز کاتالیز می‌شود، پیوند متیلن مرکزی بیلی‌وردین را احیا می‌کند و آن را به بیلی‌روبین تبدیل می‌کند. بیلی‌روبین که در سلولهای رتیکولاندوتلیال تولید می‌شود، تقریباً در آب نامحلول است. این امر به دلیل

## زردی ۵۸

Savio John, Daniel S. Pratt

زردی<sup>۱</sup>، یا یرقان<sup>۲</sup>، تغییر رنگ بافت‌های بدن به رنگ زرد است که ناشی از رسوب بیلی‌روبین می‌باشد. رسوب بافتی بیلی‌روبین تنها هنگامی رخ می‌دهد که هیپر بیلی‌روبینمی سرم وجود داشته باشد و نشانهٔ بیماری کبدی، یا با شیوع کمتر اختلال همولیتیک می‌باشد. میزان افزایش غلظت سرمی بیلی‌روبین را با معاینهٔ فیزیکی می‌توان تخمین زد. بهترین روش برای شناسایی افزایش خفیف بیلی‌روبین سرم، معاینهٔ صلبیه (اسکلرا) می‌باشد که به علت مقدار بالای الاستین، میل ترکیبی خاصی برای بیلی‌روبین دارد. زردی صلبیه، نشان می‌دهد که غلظت سرمی بیلی‌روبین، حداقل ۳ mg/dL ( $51 \mu\text{mol/L}$ ) می‌باشد. توانایی تشخیص زردی صلبیه در اتاقی که نور فلوروسنت دارد، مشکل تر می‌باشد. در صورتی که معاینه کننده نسبت به وجود زردی صلبیه مشکوک باشد، محل دوم برای بررسی زردی، زیر زبان است. هنگامی که سطوح سرمی بیلی‌روبین افزایش می‌یابد، پوست بدن در بیمارانی که دارای پوست روشن هستند نهایتاً زرد می‌شود و حتی اگر این روند طولانی باشد، سبز رنگ خواهد شد. رنگ سبز در اثر اکسیداسیون بیلی‌روبین به بیلی‌وردین تولید می‌شود.

تشخیص‌های افتراقی رنگ زرد پوست، محدود است. علاوه بر زردی، سایر تشخیص‌های افتراقی عبارت‌اند از: کاروتنودرما<sup>۳</sup>، استفاده از داروی کیناکرین<sup>۴</sup>، و تماس بیش از حد با فل‌ها. کاروتنودرما، زرد رنگ شدن پوست به علت وجود کاروتن است؛ این حالت در افراد سالمی رخ می‌دهد که مقادیر زیادی سبزیجات و میوه‌های حاوی کاروتن مانند، هویج، سبزیجات برگ‌دار، کدو، هلو و پرتقال مصرف کرده‌اند. برخلاف زردی، که تغییر رنگ زرد پوست به صورت یکنواخت در بدن وجود دارد، در کاروتنودرما، رنگدانه در کف دست و پا، پیشانی، و چین‌های بینی - لبی<sup>۵</sup> تجمع می‌یابد. کاروتنودرما را با توجه به عدم درگیری صلبیه می‌توان از زردی افتراق داد. کیناکرین در ۴ تا ۳۷ درصد از بیمارانی که تحت درمان با آن

۱- Jaudice: از ریشهٔ کلمهٔ فرانسوی Jaune به معنای "زرد" است - م.

۲- Icterus: از ریشهٔ یونانی و لاتین و به معنای زردی است. کلمهٔ "یرقان" که عربی است نیز به همین معنا است و در کتب قدیمی ایرانی نامهای "زردکان"، "زَریر"، زردویی (گوش زردی)، کافه و کافر برای این علامت به کار رفته‌اند - م.

3- Carotenoderma

4- quinacrine

5- nasolabial folds

6- bilirubinuria

7- Ferroprotoporphyrin IX

8- turnover

بیلی روبین غیرکنژوگه هیدرولیز می شود. بیلی روبین غیرکنژوگه به وسیلهٔ باکتری های طبیعی روده احیا می شود و یک گروه تتراپیرول بیرنگ، به نام اوروبیلینوژن به وجود می آید. تقریباً ۹۰-۸۰٪ از این فرآورده به صورت بدون تغییر یا اکسید شده به یک مشتق نارنجی رنگ، به نام اوروبیلین، در مدفوع دفع می شود. ۲۰-۱۰٪ باقیماندهٔ اوروبیلینوژن به صورت غیرفعال جذب شده، وارد خون ورید پورت شده و به وسیلهٔ کبد دوباره به صفرا ترشح می شود. یک قسمت کوچک آن (معمولاً کمتر از ۳mg/dL) در کبد جذب نشده، از گلومرول های کلیوی فیلتره شده و در ادرار ترشح می شود.

#### اندازه گیری بیلی روبین

اصطلاحات بیلی روبین مستقیم و غیرمستقیم (به ترتیب بیلی روبین کنژوگه و غیرکنژوگه)، بر اساس واکنش واندن برگ<sup>۱</sup> اصلی وضع شده اند. از این واکنش، یا انواع آن، هنوز در بسیاری از آزمایشگاه های بیوشیمیایی بالینی، برای تعیین سطح بیلی روبین سرم استفاده می شود. در این روش، بیلی روبین با سولفانلیک اسیدی<sup>۲</sup> از ته<sup>۳</sup> تماس داده می شود و به دو رنگدانهٔ آزوی دی پیریل متن<sup>۵</sup> نسبتاً پایدار شکسته می شود که حداکثر جذب نوری را در طول موج ۵۴۰nm دارند و تحلیل نورسنجی را امکانپذیر می سازند. جزء مستقیم با سولفانلیک اسیدی<sup>۲</sup> از ته در غیاب یک مادهٔ تسریع کننده، مانند الکل، واکنش می دهد. جزء مستقیم، بطور تقریبی، مقدار بیلی روبین کنژوگهٔ سرم را نشان می دهد. مقدار تام بیلی روبین سرم، مقداری است که پس از اضافه کردن الکل، واکنش می دهد. جزء غیرمستقیم، تفاوت میان مقدار تام و مستقیم بیلی روبین می باشد و بطور تخمینی، مقدار بیلی روبین غیرکنژوگهٔ سرم را نشان می دهد.

غلظت طبیعی بیلی روبین سرم با روش واندن برگ، معمولاً کمتر از ۱mg/dL می باشد (۱۷μmol/L). بالغ بر ۳۰٪ یا ۳mg/dL (۵۱μmol/L) از بیلی روبین تام سرم، ممکن است از نوع با واکنش مستقیم (کنژوگه) باشد. غلظت تام بیلی روبین سرم در ۹۵٪ از جمعیت عادی، بین ۰٫۲mg/dL تا

پیوندهای هیدروژنی داخلی محکم بین اجزای محلول در آب بیلی روبین (یعنی گروه های کربوکسیل اسید پروپروپونیک یک نیمه دی پیرولی مولکول بیلی روبین) با گروه های ایمینو و لا کتام نیمه مقابل است. این آرایش مولکولی مانع از دستیابی حلال به اجزای قطبی بیلی روبین شده و اجزای آب گریز را در سطح خارجی قرار می دهد. برای انتقال در خون، بیلی روبین باید در آب حل شود. این امر، با اتصال قابل برگشت و غیرکووالان بیلی روبین به آلبومین صورت می گیرد. بیلی روبین غیرکنژوگه متصل به آلبومین، به کبد منتقل می شود و در آنجا، بیلی روبین (بدون آلبومین) توسط هپاتوسیت ها برداشت می شود. برداشت بیلی روبین، حداقل تا حدودی به وسیلهٔ یک مکانیسم انتقال غشایی با واسطهٔ حامل، انجام می شود. هیچ گونه ناقل اختصاصی برای بیلی روبین تاکنون شناخته نشده است (فصل ۳۵۹، شکل ۱-۳۵۹).

پس از ورود به هپاتوسیت ها، بیلی روبین غیرکنژوگه در سیتوزول به شماری از پروتئین ها، از جمله پروتئین های عضو ابرخانواده گلو تاتیون - S - ترانسفراز متصل می شود. این پروتئین ها هم موجب کاهش بازگشت بیلی روبین به سرم می شوند و هم بیلی روبین را برای کنژوگه شدن حاضر می نمایند. در شبکهٔ آندوپلاسمیک، بیلی روبین با کنژوگاسیون به اسید گلوکورونیک، حل می شود. این فرآیند، پیوندهای هیدروژنی داخلی را شکسته و بیلی روبین منوگلوکورونید و دی گلوکورونید را به وجود می آورد. واکنش کنژوگاسیون بیلی روبین با اسید گلوکورونیک، به وسیلهٔ آنزیم بیلی روبین اوریدین - دی فسفات گلوکورونوزیل ترانسفراز<sup>۱</sup> (UDPGT) کاتالیز می شود. اکنون، بیلی روبین کنژوگهٔ آب دوست از شبکهٔ آندوپلاسمیک به غشای کانالیکولار انتشار می یابد و در آنجا، بیلی روبین منوگلوکورونید و دی گلوکورونید، به صورت فعال به وسیلهٔ یک مکانیسم وابسته به انرژی، به صفرا موجود در کانالیکول ها منتقل می شوند. در این انتقال، پروتئین<sup>۲</sup> مرتبط با مقاومت چند دارویی (MRP2) نقش دارد.

بیلی روبین کنژوگهٔ ترشح شده به صفرا، به دوازدهه منتقل می شود و بدون تغییر از قسمت ابتدایی روده باریک عبور می کند. بیلی روبین کنژوگه از مخاط روده جذب نمی شود. هنگامی که بیلی روبین کنژوگه به قسمت انتهایی ایلئوم و کولون می رسد، به وسیلهٔ آنزیم باکتریال β- گلوکورونیداز، به

1- bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyl transferase

2- multidrug resistance- associated protein 2 (MRP2)

3- Van den Bergh reaction

4- diazotized sulfanilic acid

5- dipyrlymethene azopigments

۰.۹ (۳.۴-۱۵.۴ μmol/L) می باشد.

چندین تکنیک جدید، اگرچه از لحاظ عملی مشکلتر هستند، اما درک ما از متابولیسم بیلی روبین را بطور چشمگیری افزایش داده اند. نخست آنکه، مطالعاتی که از این روش ها استفاده کرده اند نشان داده اند که در افراد طبیعی یا در افراد مبتلا به سندرم ژیلبرت<sup>۱</sup>، تقریباً ۱۰۰٪ بیلی روبین سرم، از نوع غیرکنژوگه است و کمتر از ۳٪ از بیلی روبین، به صورت بیلی روبین منوکژوگه می باشد. دوم اینکه، در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی - صفراوی، غلظت تام بیلی روبین سرم که با این روش های جدید و دقیق تر اندازه گیری شده است، نسبت به مقداری که با روش های دیازو (diazo) بدست می آیند، کمتر بوده است. این یافته پیشنهاد می کند که در سرم بیماران مبتلا به بیماری کبدی - صفراوی، ترکیبات دیازو - مثبتی بجز بیلی روبین وجود دارند. سوم اینکه، این بررسی ها حاکی از آن است که در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی - صفراوی، مقدار منوگلوکوروئیدهای بیلی روبین از دی گلوکوروئیدها بیشتر هستند. چهارم اینکه، قسمتی از بیلی روبین مستقیم، شامل بیلی روبین کنژوگه ای است که به صورت کووالان به آلبومین متصل شده است. این جزء بیلی روبین متصل به آلبومین (جزء دلتا<sup>۲</sup> یا بیلی پروتئین<sup>۳</sup>)، قسمت مهمی از بیلی روبین تام سرم را در بیماران مبتلا به کلتاز و اختلالات کبدی - صفراوی تشکیل می دهد. جزء دلتا یا دلتا بیلی روبین هنگامی در سرم تشکیل می شود که دفع کبدی بیلی روبین گلوکوروئید، دچار اختلال شده و گلوکوروئیدها در سرم تجمع یافته باشند. به علت اتصال محکم این نوع بیلی روبین به آلبومین، سرعت پاکسازی دلتا بیلی روبین از سرم تقریباً معادل نیمه عمر آلبومین (۱۲ تا ۱۴ روز) می باشد، برخلاف نیمه عمر کوتاه بیلی روبین، که حدود ۴ ساعت است. طولانی بودن نیمه عمر بیلی روبین کنژوگه متصل به آلبومین، ۲ معما را که قبلاً در بیماران دچار زردی به علت بیماری کبدی، بدون توضیح مانده بودند، روشن نمود: (۱) این موضوع که بعضی بیماران دچار هیپر بیلی روبینمی کنژوگه طی دوره بهبودی بیماری، بیلی روبین اوری ندارند، زیرا بیلی روبین به صورت کووالان به آلبومین متصل است و بنابراین، از گلوکومرول ها فیلتره نمی شود، و (۲) سطح سرمی بالای بیلی روبین، در بعضی بیماران که به نظر می رسد از سایر

جهات بهبودی یافته اند، کندتر از حد مورد انتظار کاهش می یابد. در انتهای دوره بهبودی اختلالات کبدی - صفراوی، تمام بیلی روبین کنژوگه ممکن است از نوع متصل به آلبومین باشد.

### اندازه گیری بیلی روبین ادرار

بیلی روبین غیرکنژوگه در سرم، همیشه به آلبومین متصل است و به وسیله کلیه پالایش نشده و در ادرار دیده نمی شود. بیلی روبین کنژوگه در گلوکومرول ها پالایش می شود و اکثر آن به وسیله توبول های پروگزیمال بازجذب می گردد؛ قسمت کوچکی از آن در ادرار دفع می شود. هر مقدار بیلی روبین که در ادرار یافت شود، از نوع کنژوگه است. وجود بیلی روبین در ادرار نشاندهنده بیماری کبدی می باشد. یک آزمون نواری ادرار (Ictotest)، اطلاعاتی مشابه تعیین اجزای بیلی روبین سرم فراهم می آورد. این آزمون، بسیار دقیق است. در بیماران مبتلا به کلتاز طول کشیده، به علت غلبه بیلی روبین دلتا که به صورت کووالان به آلبومین باند می شود و بنابراین توسط گلوکومرول کلیه پالایش نمی شود، ممکن است به صورت کاذب منفی باشد.

### رویکرد به بیمار:

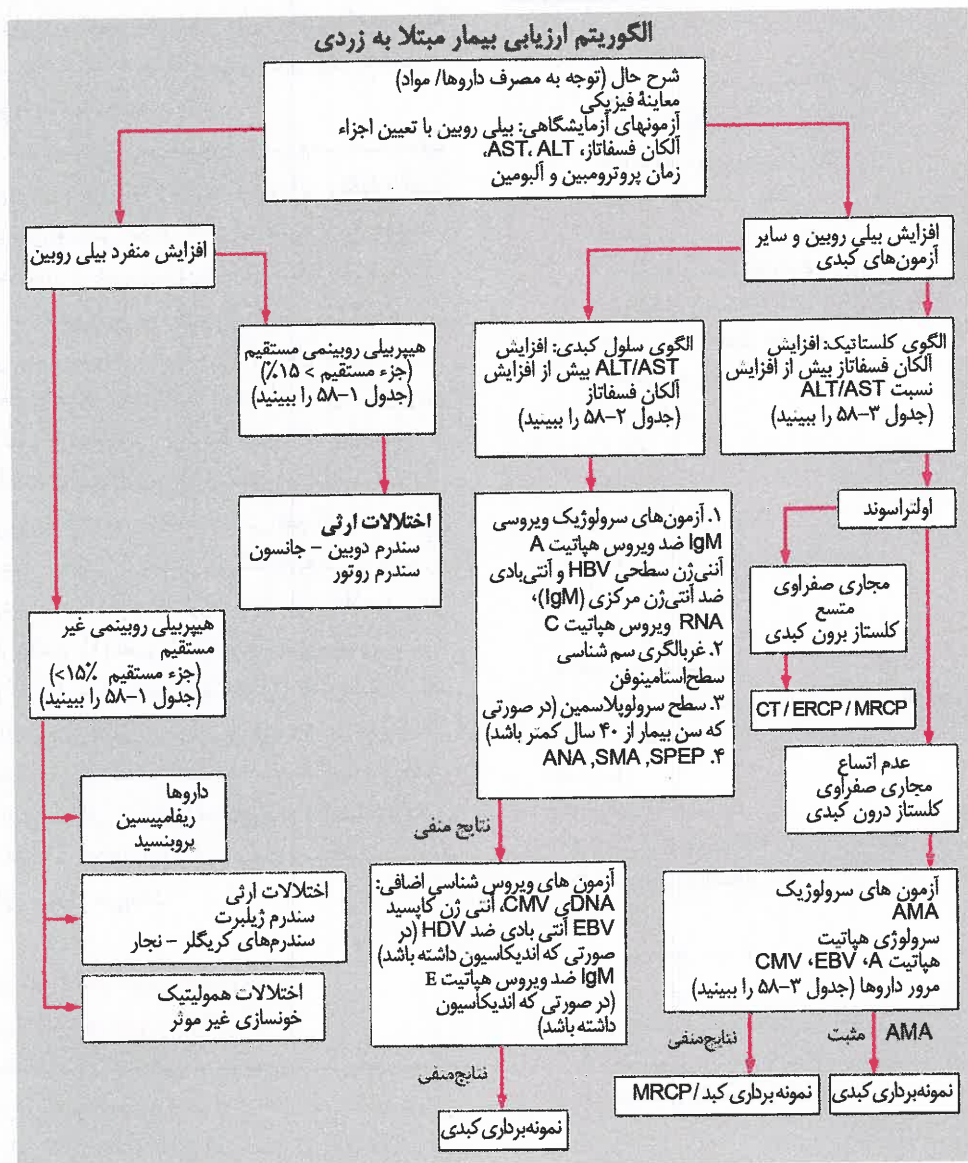
#### زردی

هدف این فصل تهیه نمودن مروری جامع از شرایطی که می تواند ایجاد زردی کند نیست. بلکه در این فصل بناست تا چهارچوبی منطقی به پزشک ارائه شود تا بتواند یک بیمار مبتلا به زردی را ارزیابی کند. (شکل ۱-۵۸). به بیان ساده، قدم اولیه انجام تست های خونی مناسب جهت تعیین این موضوع است که آیا بیمار افزایش مطلق بیلی روبین سرم دارد یا خیر. اگر چنین است، آیا این افزایش بیلی روبین ناشی از افزایش بیلی روبین کنژوگه است یا غیرکنژوگه؟ اگر افزایش بیلی روبین همراه با غیر طبیعی بودن سایر تست های کبدی است آیا این اختلال هپاتو سلولار است یا کلتستاتیک؟ اگر کلتستاتیک است

۱- تلفظ صحیح تر آن، "ژیلبرت" است زیرا نام پزشکی فرانسوی (نیکلاس آگوستین ژیلبرت) می باشد و کلمه "Gilbert" در فرانسوی، "ژیلبرت" خوانده می شود - م.

2- delta fraction

3- biliprotein



**شکل ۵۸-۱** ارزیابی بیمار مبتلا به زردی. ALT: آلانین آمینوترانسفراز؛ AMA: آنتی بادی ضد میتوکندری؛ ANA: آنتی بادی ضد هسته‌ای؛ AST: آسپارات آمینوترانسفراز؛ CMV: سیتومگالوویروس؛ EBV: ویروس اپشتاین - بار؛ LKM: آنتی بادی ضد میکروزم کبدی - کلیوی؛ MRCP: کلانژیوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی؛ SMA: آنتی بادی ضد ماهیچه صاف؛ SPEP: الکتروفورز پروتئین سرم.

## جدول ۱-۵۸ علل هیپر بیلی روبینمی منفرد (ایزوله)

I. هیپر بیلی روبینمی غیر مستقیم

A. اختلالات همولیتیک

۱. ارثی

a. اسفروسیتوز، الیتوسیتوز، کمبود گلوکز -۶-

فسفات دهیدروژناز و بیروآت کیناز

b. کم خونی سلول داسی شکل

۲. اکتسابی

a. کم خونی های همولیتیک میکروآنژیوپاتیک

b. هموگلوبینوری حمله ای شبانه

c. کم خونی سلول خاردار (spur cell anemia)

e. همولیز ایمنی

f. عفونت انگلی

۱. مالاریا

۲. بابیزوز

B. خونسازی غیر مؤثر

۱. کمبود کوبالامین، فولات و کمبود شدید

آهن

۲. تالاسمی

C. افزایش تولید بیلی روبین

۱. تزریق خون های حجم (massive blood transfusion)

۲. جذب هماتوم

D. داروها

۱. ریفامپین (Rifampin)

۲. پروبنسید (Probenecid)

۳. ریبویرین (ribavirin)

E. مواد ارثی

۱. کریگلر - نجار تیپ I, II

۲. سندرم ژیلبرت

II. هیپر بیلی روبینمی مستقیم (مواد ارثی)

A. سندرم دوبین - جانسون (Dubin-Johnson syndrome)

B. سندرم روتور (Rotor syndrome)

بیروآت کیناز و گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز. در این شرایط، بیلی روبین سرم به ندرت از  $5\text{mg/dL}$  ( $86\mu\text{mol/L}$ ) بیشتر می شود. سطوح بالاتر غلظت بیلی روبین هنگامی رخ می دهد که اختلال عملکرد همزمان هپاتوسلولار یا کلیوی یا همولیز حاد، مانند بحران داسی شدن سلول ها، وجود داشته باشد. در

خارج کبدی است یا داخل کبدی؟ تمام این پرسش ها می توانند به کمک یک شرح حال اندیشمندانه، معاینه بالینی و تفسیر تست ها و روش های آزمایشگاهی و رادیولوژیک پاسخ داده شوند.

میزان بیلی روبین موجود در سرم، برآیند تولید بیلی روبین و برداشت کبدی / صفراوی این رنگدانه است. هیپر بیلی روبینمی ممکن است به علل زیر رخ دهد: (۱) تولید بیش از حد بیلی روبین؛ (۲) اختلال در برداشت، کنژوگاسیون، یا ترشح بیلی روبین؛ یا (۳) پس زدن بیلی روبین کنژوگه یا غیرکنژوگه از سلول های کبدی یا مجاری صفراوی آسیب دیده. افزایش بیلی روبین غیرکنژوگه سرم ناشی از تولید بیش از حد، اختلال در برداشت، یا کنژوگاسیون بیلی روبین می باشد. افزایش بیلی روبین کنژوگه، به علت کاهش دفع آن به مجاری کوچک صفراوی یا نشأت این رنگدانه به سمت عقب رخ می دهد. مراحل اولیه در ارزیابی بیمار مبتلا به زردی عبارت اند از: (۱) تعیین اینکه، هیپر بیلی روبینمی بیشتر از نوع کنژوگه است یا غیرکنژوگه، و (۲) تعیین اینکه، آیا سایر آزمون های بیوشیمیایی کبدی نیز غیرطبیعی هستند یا خیر. تفسیر اندیشمندانه داده های محدود، ارزیابی منطقی بیمار را امکان پذیر می سازد (شکل ۵۸-۱). این بحث تنها بر ارزیابی بیمار بزرگسال مبتلا به زردی متمرکز می باشد.

### افزایش منفرد بیلی روبین سرم هیپر بیلی روبینمی غیرکنژوگه

تشخیص های افتراقی هیپر بیلی روبینمی غیرکنژوگه منفرد، محدود هستند (جدول ۵۸-۱). مرحله مهم در ارزیابی بیمار، تعیین این امر است که آیا یک روند همولیتیک در بیمار وجود دارد که باعث تولید بیش از حد بیلی روبین شده است (اختلالات همولیتیک و خونسازی غیرمؤثر)، یا یک اختلال در برداشت کبدی / کنژوگاسیون بیلی روبین (اثرات داروها یا اختلالات ژنتیکی) وجود دارد. اختلالات همولیتیک که باعث تولید بیش از حد هم می شوند، ممکن است ارثی یا اکتسابی باشند. اختلالات ارثی عبارت اند از: اسفروسیتوز، تالاسمی، کم خونی سلول داسی شکل، و کمبود آنزیم های گویچه های قرمز مانند

ترانسفراز باعث کاهش فعالیت آنزیم می شود (بجای عدم فعالیت آنزیم). فعالیت آنزیم بیلی روبین UDP گلوکوروئیل ترانسفراز را با مصرف فنوباربیتال می توان تحریک نمود، و بدین ترتیب می توان سطح بیلی روبین سرم را در این بیماران کاهش داد. علیرغم زردی شدید، این بیماران معمولاً تا بزرگسالی زنده می مانند، اگرچه این بیماران در مواقع استرس ناشی از بیماری همزمان یا جراحی در معرض کرن ایکترس قرار دارند.

سندرم ژیلبرت نیز با اختلال کنژوگاسیون بیلی روبین (به تقریباً یک سوم حد نرمال)، به علت کاهش فعالیت بیلی روبین - UDP گلوکوروئیل ترانسفراز مشخص می شود. بیماران مبتلا، هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه خفیف داشته و سطح بیلی روبین سرم آنها تقریباً همیشه کمتر از  $6 \text{ mg/dL}$  ( $103 \mu\text{mol/L}$ )، می باشد. سطح سرمی بیلی روبین ممکن است نوسان داشته باشد، و زردی غالباً تنها در دوره های گرسنگی، قابل تشخیص است. نقص مولکولی در سندرم ژیلبرت به کاهش نسخه نویسی ژن بیلی روبین UDPGT که به علت موتاسیون در ناحیه پروموتور و ندرتاً منطقه کد کننده می باشد، مرتبط است. برخلاف دو سندرم کریگلر - نجار، سندرم ژیلبرت بسیار شایع می باشد. میزان بروز گزارش شده این سندرم، ۳ تا ۷ درصد از جمعیت می باشد و ابتلای مردان به طور غالب بیشتر از زنان و با نسبت ۲ تا ۷ به ۱ می باشد.

**هیپر بیلی روبینمی کنژوگه** هیپر بیلی روبینمی کنژوگه در ۲ بیماری ارثی نادر مشاهده می شود: سندرم دوین - جاسون و سندرم روتور (جدول ۱-۵۸). بیماران با هر یک از این شرایط با زردی بدون علامت تظاهر می کنند. نقص در سندرم دوین - جاسون، جهش هایی در ژن پروتئین ۲ مرتبط با مقاومت چند دارویی (MRP2) است. در این بیماران، ترشح بیلی روبین به مجاری صفراوی تغییر یافته است. سندرم روتور با کمبود ناقل های اصلی برداشت دارویی کبد (OATP1B3, OATP1B1) نشان داده می شود. افتراق این سندرم ها امکان پذیر است، اما از لحاظ بالینی لازم نیست، زیرا سیر خوش خیمی دارند.

ارزیابی زردی در بیماران مبتلا به همولیز مزمن، یادآوری این امر مهم است که میزان بروز سنگ های صفراوی رنگدانه ای (بیلی روبینات کلسیم) در این گروه بالا می باشد، که احتمال وجود سنگ مجرای کلدوک را به عنوان توجیهی دیگر برای هیپر بیلی روبینمی افزایش می دهد.

اختلالات همولیتیک اکتسابی عبارت اند از: کم خونی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (مانند سندرم همولیتیک - اورمیک)، هموگلوبینوری حمله ای شبانه، کم خونی سلول های خردار، همولیز ایمنی و عفونت های انگلی نظیر مالاریا و بازیوز. خونسازی غیر مؤثر در شرایط کمبود کوبالامین، فولات و آهن روی می دهد. جذب همتوم ها و تزریق خون های حجم هر دو می توانند آزداسازی هموگلوبین را افزایش دهند و در نتیجه باعث تولید بیش از حد بیلی روبین گردند.

در غیاب همولیز، پزشک باید وجود مشکل در برداشت کبدی یا کنژوگاسیون بیلی روبین را مدنظر قرار دهد. برخی داروها، مانند ریفامپین و پروپنید ممکن است از طریق کاهش برداشت کبدی بیلی روبین موجب هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه شوند. اختلال در کنژوگاسیون بیلی روبین در ۳ حالت ژنتیکی رخ می دهد: کریگلر - نجار تیپ I و II و سندرم ژیلبرت. کریگلر - نجار تیپ I، اختلالی بسیار نادر است که در نوزادان دیده می شود و با زردی شدید (بیلی روبین بالاتر از  $20 \text{ mg/dL}$  ( $342 \mu\text{mol/L}$ )) و اختلالات عصبی به علت کرن ایکترس مشخص می گردد و غالباً در دوره شیرخواری با کودکی منجر به مرگ می شود. فعالیت آنزیم بیلی روبین UDPGT اصلاً در این بیماران وجود ندارد. این اختلال معمولاً به علت بروز جهش در بخش مهم ۳' از ژن UDP گلوکوروئیل ترانسفراز رخ می دهد و این بیماران کلاً قادر به کنژوگاسیون، و در نتیجه ترشح بیلی روبین، نیستند.

کریگلر - نجار تیپ II، تا حدودی از تیپ I شایعتر است. بیماران مبتلا به این اختلال، تا بزرگسالی زنده می مانند و سطح بیلی روبین سرم آنها بین  $6 \text{ mg/dL}$  تا  $25 \text{ mg/dL}$  ( $103-428 \mu\text{mol/L}$ ) می باشد. در این بیماران، جهش در ژن بیلی روبین UDP گلوکوروئیل

**معاینه فیزیکی**

ارزیابی عمومی بیمار باید بررسی وضعیت تغذیه‌ای بیمار را نیز شامل شود. از دست رفتن ماهیچه‌های گيجگاهی و ابتدای اندام‌ها، بیماری‌های درازمدت مانند سرطان لوزالمعده یا سیروز را مطرح می‌کنند. نشانه‌های بیماری مزمن کبدی، از جمله خال عنکبوتی<sup>۵</sup>، اریتم کف دست، ژندکوماستی، کاپوت مدوزا<sup>۶</sup>، درهم کشیدگی دوپویرن<sup>۷</sup>، بزرگی غدد پاروتید، و آتروفی بیضه، در موارد پیشرفته سیروز الکلی (لایسک<sup>۸</sup>) بطور شایع، و در سایر انواع سیروز، به صورت گهگاهی مشاهده می‌شوند. بزرگی گره لنفاوی فوق ترقوه‌ای چپ (گره ویرشو<sup>۹</sup>) یا گرهک اطراف ناف (گرهک خواهر ماری ژوزف<sup>۱۰</sup>)، وجود یک بدخیمی شکمی را مطرح می‌کنند. انشعاب ورید ژوگولار، که نشانه نارسایی سمت راست قلب است، احتقان کبدی را مطرح می‌کند. افزون چربی سمت راست، در غیاب آسیب واضح بالینی، ممکن است در موارد سیروز پیشرفته مشاهده گردد.

در معاینه شکم باید به اندازه و قوام کبد، قابل لمس بودن و در نتیجه بزرگی طحال، و وجود آسیب توجه شود. بیماران مبتلا به سیروز ممکن است دارای بزرگی لوب چپ کبد باشند که در زیر زائده گریفوتید لمس می‌شود و ممکن است دچار بزرگی طحال هم باشند. یک کبد گرهک‌دار که واضحاً بزرگ شده، یا یک توده واضح شکمی، وجود بدخیمی را مطرح می‌کند. بزرگی کبد همراه با حساسیت آن در لمس، می‌تواند به علت هپاتیت ویروسی یا الکلی، یک فرایند ارتشاحی مانند آمیلوئیدوز، یا با احتمال کمتر، احتقان حاد کبد ثانویه به نارسایی سمت راست قلب باشد. حساسیت شدید ربع فوقانی راست شکم همراه با توقف تنفس هنگام دم (نشانه مورفی<sup>۱۱</sup>)، نشان‌دهنده کله‌سیستیت است. آسیب در

**افزایش بیلی‌روبین سرم همراه با اختلال سایر آزمون‌های کبدی** بقیه این فصل به ارزیابی بیمار دچار هیپر بیلی‌روبینمی کتروکه همراه با اختلال سایر آزمون‌های کبدی اختصاص دارد. این گروه از بیماران را می‌توان به گروه مبتلا به یک فرایند اولیه سلول‌های کبدی، و بیماران مبتلا به کلستاز درون یا برون کبدی تقسیم نمود. افتراق این دو گروه، بر اساس شرح حال و معاینه فیزیکی، و همچنین الگوی اختلال آزمون‌های کبدی صورت می‌گیرد و باعث هدایت ارزیابی پزشک می‌شود (شکل ۱-۵۸).

**شرح حال** گرفتن یک شرح حال پزشکی کامل، احتمالاً مهمترین قسمت ارزیابی بیمار مبتلا به زردی بدون توجه می‌باشد. موارد مهم و قابل توجه در سابقه فرد عبارت‌اند از: استفاده یا تماس با هر ماده شیمیایی یا دارویی، خواه با تجویز پزشک یا از داروهایی که بدون نسخه مصرف شده‌اند (OTC)، یا داروهای مکمل یا جایگزین (مانند فرآورده‌های ویتامینی، داروهای گیاهی) یا سایر داروها از قبیل استروئیدهای آنابولیک<sup>۱</sup>. درباره تماس‌های تزریقی احتمالی باید بدقت از بیمار سوال به عمل آید، از جمله درباره انتقال خون، استفاده از داروهای وریدی و داخل بینی، خالکوبی، و فعالیت جنسی باید تحقیق شود. سایر سوالات مهم عبارت‌اند از: مسافرت اخیر، تماس با فرد دچار زردی، تماس با غذای احتمالاً آلوده، تماس شغلی با مواد دارای سمیت کبدی، مصرف الکل، مدت زمان زردی، و وجود هر گونه علائم همراه مانند دردمفصلی<sup>۲</sup>، درد عضلانی<sup>۳</sup>، بیثورات پوستی، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، درد شکم، تب، خارش، و تغییرات ادرار و مدفوع. در حالی که هیچ یک از این علائم آخر برای یک بیماری، اختصاصی نیستند، اما هر کدام از آنها ممکن است یک تشخیص خاص را مطرح سازند. سابقه دردمفصلی و عضلانی قبل از بروز زردی، هپاتیت را مطرح می‌کند (هپاتیت ویروسی یا مرتبط با داروها). زردی همراه با بروز ناگهانی درد شدید ربع فوقانی راست شکم و لرز تکان‌دهنده، سنگ مجرای کلدوک و کلانژیت بالارونده را مطرح می‌سازد.

۱- سوم مصرف این مواد در افرادی که بدنسازی می‌کنند رایج است - م.

2- arthralgias

3- myalgias

4- proximal

5- Spider nevi

۶- caput medusae: مدوزا موجود اسطوره‌ای یونان که به جای مو، روی سرش مارهای متعدد داشته است. سیاهرگهای بزرگ شده و پیچ‌درپیچ اطراف ناف را به سر مدوزا تشبیه می‌کنند - م.

7- Dupuytren's Contractures

8- Laennec's

9- Virchow's node

10- Sister Mary Joseph's nodule

11- Murphy's sign

جدول ۲-۵۸ بیماری‌های سلول کبدی که ممکن است زردی ایجاد کنند

هیپاتیت ویروسی

هیپاتیت A, B, C, D و E

ویروس ایشین - بار

ستومگالوویروس

هریس سیمپلکس

هیپاتیت الکلی

سمیت دارویی

قابل پیش‌بینی، وابسته به دوز، مانند استامینوفن

غیرقابل پیش‌بینی، ایدئوسنکراتیک، مانند ایرونیازید

سموم محیطی

وینیل کلرید

جای بوته‌ای جامائیکا - آلکالوئیدهای پیرولیزیدین<sup>۱</sup>

Kava Kava

قارچ‌های وحشی - آمیتا فالوئیدس<sup>۲</sup> A. Verna

بیماری ویلسون

هیپاتیت خودایمن

مبتلا می‌باشد یا خیر و همچنین تاحدی مدت و شدت بیماری را روشن می‌کند. علل و نحوه ارزیابی این دو گروه از بیماران (کلستاتیک و هپاتوسلولار)، کاملاً متفاوت است.

**بیماری‌های سلول کبدی<sup>۳</sup>** بیماری‌های سلول کبدی که می‌توانند زردی ایجاد کنند، عبارت‌اند از: هیپاتیت ویروسی، سمیت دارویی یا محیطی، الکل، و سیروز مرحله نهایی به هر علت (**جدول ۲-۵۸**). بیماری ویلسون عمدتاً در بالغین نوجوان رخ می‌دهد. هیپاتیت خودایمن بطور تبیین در زنان جوان تا میانسال دیده می‌شود، اما ممکن است مردان و زنان را در هر سنی گرفتار کند. هیپاتیت الکلی را بر اساس الگوی آمینوترانسفرازها می‌توان از هیپاتیت ویروسی و ناشی از سموم افتراق داد. در بیماران مبتلا به هیپاتیت الکلی، بطور تبیین، نسبت AST به ALT، حداقل ۲ به ۱ می‌باشد و AST به ندرت بیش از ۳۰۰ U/L می‌باشد. بیماران مبتلا به هیپاتیت

حضور زردی، نشان‌دهنده سیروز یا بدخیمی با انتشار صفاقی می‌باشد.

**آزمون‌های آزمایشگاهی** هنگام مواجهه با بیمار مبتلا به زردی بدون توضیح، مجموعه‌ای از آزمون‌ها وجود دارند که در ارزیابی اولیه بیمار کمک می‌کنند. این آزمون‌ها عبارت‌اند از: تعیین غلظت تام و جزء مستقیم بیلی‌روبین سرم، سطح آمینوترانسفرازها، آلکالن فسفاتاز و آل‌بومین سرم؛ و زمان پروترومبین. آزمون‌های آنزیمی [آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، و آلکالن فسفاتاز (ALP)] در افتراق بیماری سلول‌های کبدی از یک روند کلستازی (یک مرحله مهم در تعیین اینکه، چه بررسی اضافی ضرورت دارد)، مفید هستند (**جدول ۱-۳۵۸** و شکل ۱-۵۸ را ببینید). در بیماران مبتلا به بیماری سلول‌های کبدی، سطح آمینوترانسفرازها به صورت غیرمتناسب با آلکالن فسفاتاز، افزایش یافته است. در بیماران مبتلا به کلستاز، سطح آلکالن فسفاتاز به صورت غیرمتناسب با آمینوترانسفرازها افزایش یافته است. بیلی‌روبین ممکن است افزایش چشمگیری در هر دو نوع اختلال (بیماری سلول کبدی، اختلال کلستازی) داشته باشد و بنابراین، در افتراق این دو نوع بیماری لزوماً مفید نیست.

علاوه بر آزمون‌های آنزیمی، در تمام بیماران مبتلا به زردی، باید آزمون‌های خونی اضافی، بخصوص برای تعیین سطح آل‌بومین و زمان پروترومبین، برای ارزیابی عملکرد کبد بعمل آید. سطح پایین آل‌بومین، یک روند مزمن نظیر سیروز یا سرطان را مطرح می‌کند. سطح طبیعی آل‌بومین، یک روند حادتر مانند هیپاتیت ویروسی یا سنگ مجرای کلدوک را نشان می‌دهد. افزایش زمان پروترومبین، نشان‌دهنده کمبود ویتامین K به علت زردی طول کشیده و سوء جذب ویتامین K، یا اختلال شدید عملکرد سلول‌های کبدی می‌باشد. عدم تصحیح زمان پروترومبین، علی‌رغم تزریق ویتامین K، نشان‌دهنده آسیب شدید سلول‌های کبدی می‌باشد.

نتایج آزمون‌های بیلی‌روبین، آنزیمها، آل‌بومین و زمان پروترومبین معمولاً نشان می‌دهد که بیمار دچار زردی، به یک بیماری سلول‌های کبدی یا یک بیماری کلستازی

1- Jamaica bushtea- pyrrolizidine alkaloids

2- Amanita phalloides

3- hepatocellular conditions

سموم عبارت‌اند از: مواد شیمیایی صنعتی از قبیل وینیل کلراید، فرآورده‌های گیاهی حاوی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین<sup>۱</sup> (چای بوته‌ای جامائیکا<sup>۲</sup>) یا کاوا کاوا و قارچ‌های آمانیتا فالوئیدس<sup>۳</sup> یا آمانیتا ورنه<sup>۴</sup> که حاوی آمانتوکسین‌های شدیداً هیپاتوتوکسیک هستند.

**بیماری‌های کِلستازی** هنگامی که الگوی آزمون‌های کبدی، یک اختلال کِلستازی را مطرح می‌کنند، مرحله بعدی تعیین این امر است که کِلستاز، درون یا برون کبدی می‌باشد (شکل ۱-۵۸). افتراق کِلستاز درون و برون کبدی ممکن است دشوار باشد. شرح حال، معاینه فیزیکی، و آزمونهای آزمایشگاهی غالباً کمک‌کننده نیستند. آزمون مناسب بعدی، استفاده از سونوگرافی است. سونوگرافی ارزان بوده، بیمار را در تماس با پرتوی یونیزان قرار نمی‌دهد، و قادر است با حساسیت و اختصاصیت بالایی، اتساع درون و برون کبدی مجاری صفراوی را تشخیص دهد. نبود اتساع مجاری صفراوی، کِلستاز درون کبدی را مطرح می‌کند، در حالی که وجود اتساع مجاری صفراوی، نشان‌دهنده کِلستاز خارج کبدی می‌باشد. نتایج منفی کاذب در بیمارانی دیده می‌شوند که دچار انسداد ناقص مجرای صفراوی مشترک یا مبتلا به سیروز، یا کلانزیت اسکلروزان اولیه (PSC) هستند و وجود یافت جوشگاهی، از اتساع مجاری صفراوی درون کبدی جلوگیری می‌کند. اگرچه سونوگرافی ممکن است کِلستاز برون کبدی را نشان دهد، اما به ندرت محل یا علت انسداد را مشخص می‌کند. رؤیت قسمت انتهایی مجرای صفراوی مشترک به وسیله اولتراسوند، بخصوص دشوار است زیرا گاز روده‌ای بر روی آن قرار می‌گیرد. آزمون‌های مناسب بعدی عبارت‌اند از: CT، MRCP<sup>۵</sup> و ERCP<sup>۶</sup> و EUS<sup>۷</sup>. CT اسکن و MRCP برای ارزیابی لوزالمعده و تشخیص سنگ مجرای کلدوک در قسمت انتهایی مجرای صفراوی مشترک، بخصوص هنگامی که اتساع مجرای وجود ندارد، از، سونوگرافی بهتر هستند.

ویروسی حاد و آسیب ناشی از سموم (در صورتی که آنقدر شدید باشد که ایجاد زردی کنند) به طور تپیک دارای آمینوترانسفراز بیش از ۵۰۰ U/L هستند، با ALT بیشتر یا مساوی با AST. در حالی که مقادیر ALT و AST کمتر از ۸ برابر طبیعی ممکن است در بیماری سلولهای کبدی یا بیماری کبدی کِلستازی دیده شود، اما مقادیر ۲۵ برابر طبیعی یا بیشتر، عمدتاً در بیماریهای حاد سلولهای کبدی مشاهده می‌شود. بیماران دچار زردی ناشی از سیروز ممکن است دارای سطوح آمینوترانسفراز طبیعی یا اندکی افزایش یافته باشند.

هنگامی که پزشک تشخیص می‌دهد که بیمار به یک بیماری سلول کبدی مبتلا می‌باشد، آزمون‌های مناسب برای هیپاتیت حاد ویروسی عبارت‌اند از: آنتی‌بادی IgM ضد HAV، آنتی‌ژن سطحی هیپاتیت B (HBS-Ag)، و آنتی‌بادی IgM ضد آنتی‌ژن مرکزی (HBC-Ab)، و آزمون RNA برای ویروس هیپاتیت C و بسته به شرایط آنتی‌بادی IgM هیپاتیت E. چندین هفته به طول می‌انجامد تا آنتی‌بادی ضد هیپاتیت C قابل ردیابی شود، و به همین دلیل در موارد مشکوک به هیپاتیت C حاد، این آزمون غیر قابل اعتماد است. بررسی ویروس هیپاتیت D، E، ویروس اِپشتاین-بار (EBV) و سیتومگالوویروس (CMV) در شرایط خاصی لازم می‌شود. اندازه‌گیری سرولوپلاسمین، آزمون غربالگری آغازین برای بیماری ویلسون می‌باشد. آزمون‌های مورد استفاده در هیپاتیت خودایمن، معمولاً شامل تشخیص آنتی‌بادی ضد هسته‌ای و اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های اختصاصی می‌شوند.

آسیب سلول‌های کبدی ناشی از داروها را می‌توان به دو گروه قابل پیش‌بینی و غیر قابل پیش‌بینی تقسیم نمود. واکنش‌های دارویی قابل پیش‌بینی، وابسته به دوز بوده و در تمام بیمارانی که دوز سمی دارو را مصرف کرده‌اند، رخ می‌دهند. مثال کلاسیک این واکنش‌ها، سمیت کبدی استامینوفن است. واکنش‌های دارویی غیر قابل پیش‌بینی یا ایدیوسنکراتیک، وابسته به دوز نبوده و در تعداد کمی از بیماران رخ می‌دهند. تعداد زیادی از داروها قادرند آسیب کبدی ایدیوسنکراتیک ایجاد کنند. سموم محیطی نیز، از علل مهم آسیب سلول کبدی هستند. مثال‌هایی از این

1- Pyrrolizidine alkaloids 2- Jamaica bush tea  
3- Amanita phalloides 4- A. Verna  
5- magnetic resonance cholangiopancreatography  
6- endoscopic retrograde cholangiopancreatography  
7- endoscopic ultrasound

کلایولینیک اسید دریافت کرده‌اند، رخ می‌دهد. به‌ندرت، کلستاز ممکن است مزمن شود و علیرغم توقف زودرس مصرف داروی مسؤل، فیروز پیشرونده ممکن است روی دهد. کلستاز مزمن با مصرف کلرپرومازین و بروکلپرازین<sup>۶</sup> مرتبط بوده است.

سیروز صفراوی اولیه، یک بیماری خودایمنی است که عمدتاً زنان میان‌سال را مبتلا می‌کند و با تخریب پیشرونده مجاری صفراوی بین لوبولی مشخص می‌شود. براساس وجود آنتی‌بادی ضد میتوکندری که در ۹۵٪ بیماران یافت می‌شود، تشخیص این بیماری مسجل می‌شود. کلازیت اسکروزان اولیه (PSC) با تخریب و فیروز مجاری صفراوی بزرگتر مشخص می‌شود. PSC از طریق تصویربرداری از درخت صفراوی<sup>۷</sup> (MRCP یا ERCP) تشخیص داده می‌شود که تنگی‌های سگمنتال پاتوگنومونیک را نشان می‌دهد. تقریباً ۷۵٪ از بیماران مبتلا به PSC، بیماری التهابی روده دارند.

سندرم ناپدیدشدن مجاری صفراوی<sup>۸</sup> و کاهش مجاری صفراوی بزرگسالان<sup>۹</sup>، اختلالات نادری هستند که در آنها، تعداد مجاری صفراوی در نمونه‌های حاصل از بیوپسی کبدی کاهش یافته‌اند. این نمای یافت شناختی، مشابه وضعیتی است که در سیروز صفراوی اولیه دیده می‌شود. این تابلو در بیمارانی که پس از پیوند کبد، دچار رد مزمن شده‌اند و در افرادی که پس از پیوند مغزاستخوان، دچار بیماری پیوند علیه میزبان شده‌اند، مشاهده می‌شود. سندرم ناپدیدشدن مجاری صفراوی در موارد نادری از سارکوئیدوز، در بیمارانی که بعضی داروها مانند کلرپرومازین را مصرف می‌کنند، و به صورت ایدیوپاتیک رخ می‌دهد.

همچنین اشکال خانوادگی کلستاز درون‌کبدی نیز وجود دارند، که عبارت‌اند از: سندرم‌های کلستاز پیشرونده درون‌کبدی خانوادگی<sup>۱۰</sup> (PFIC) تیپ ۱ تا ۳ و

ERCP روش "استاندارد طلایی" برای تشخیص سنگ مجرای کلدوک می‌باشد. ERCP علاوه بر توانایی‌های تشخیصی، مداخلات درمانی را نیز امکان‌پذیر می‌سازد. این مداخلات درمانی عبارت‌اند از: بیرون آوردن سنگ‌های مجرای صفراوی مشترک، و قرار دادن لوله رابط<sup>۱۱</sup>. MRCP جای ERCP را به عنوان یک آزمون تشخیصی ابتدایی در مواردی که نیاز به مداخله کم است، گرفته است. EUS حساسیت و اختصاصیت قابل مقایسه‌ای با MRCP در تشخیص انسداد مجرای صفراوی دارد. همچنین EUS اجازه بیوپسی از ضایعات بدخیم مشکوک را می‌دهد ولی اقدامی تهاجمی است و نیازمند بیهوشی است.

در بیماران مبتلا به کلستاز درون‌کبدی واضح، تشخیص غالباً با آزمون‌های سربولوژیک و نمونه‌برداری کبدی از راه پوست معین می‌شود. فهرست علل احتمالی کلستاز درون‌کبدی، طولانی و متنوع است (جدول ۳-۵۸). تعدادی از بیماری‌هایی که تابلوی بارز آنها آسیب سلول‌های کبدی است، می‌توانند به صورت کلستاز نیز تظاهر پیدا کنند. ویروس‌های هیپاتیت B و C، هر دو می‌توانند باعث هیپاتیت کلستاتیک (هیپاتیت کلستاتیک فیروزدهنده) شوند. این نوع بیماری در افرادی که پیوند اندام‌های توپُر دریافت کرده‌اند، گزارش شده است. هیپاتیت A و E، هیپاتیت الکلی و عفونت EBV یا CMV نیز ممکن است به صورت بیماری کبدی کلستاتیک بروز کنند.

داروها نیز ممکن است باعث ایجاد کلستاز درون‌کبدی (نوعی از هیپاتیت ناشی از داروها) شوند. کلستاز ناشی از داروها معمولاً پس از قطع داروی مسئول آسیب، برگشت‌پذیر است، اگرچه ممکن است بهبود کلستاز چندین ماه به طول انجامد. شایع‌ترین داروهایی که با ایجاد کلستاز مرتبط می‌باشند، استروئیدهای ضدبارداری و آنابولیک هستند. هیپاتیت کلستازی با مصرف کلرپرومازین<sup>۱۲</sup>، ایملی‌برامین، تولبوتامید<sup>۱۳</sup>، سولینداک<sup>۱۴</sup>، سایمتیدین، واریترومایسین استولات گزارش شده است. این امر همچنین در بیمارانی که تری‌متوپریم، سولفامتوکسازول، و آنتی‌بیوتیک‌های دارای پایه پنی‌سیلین، از قبیل آمپی‌سیلین، دی‌گلوکزاسیلین، و

- |   |                     |
|---|---------------------|
| 1- stent  | 2- Chlorpromazine   |
| 3- tolbutamide                                    | 4- sulindac         |
| 5- erythromycin estolate                          | 6- prochlorperazine |
| 7- Cholangiography                                |                     |
| 8- Vanishing bile duct syndrome                   |                     |
| 9- adult bile ductopenia                          |                     |
| 10- Progressive familial intrahepatic cholestasis |                     |

## جدول ۳-۵۸ مواد کلستاتیک که ممکن است باعث

## زردی شوند

## I. درون کبدی

## A. هپاتیت ویروسی

۱. هپاتیت کلستازی فیروزدهنده - هپاتیت B و C

۲. هپاتیت A، عفونت ویروس ایشیتاين - بار، عفونت CMV

## B. هپاتیت الکلی

## C. سمیت دارویی

۱. کلستاز خالص - استروئیدهای آنابولیک و ضدبارداری

۲. هپاتیت کلستازی - کلربرومازين، اریترومایسین استولات

۳. کلستاز مزمن - کلربرومازين، و پروکلر برازين

## D. سرور صفراوی اولیه

## E. کلانژیت اسکروزان اولیه

## F. سندرم نایدید شدن مجاری صفراوی

۱. رد مزمن پیوند کبد

۲. سارکوئیدوز

۳. داروها

## G. هپاتوبیلی احتقانی و هپاتیت ایستمیک

## H. ارثی

۱. کلستاز داخل کبدی خانوادگی پیشرونده

۲. کلستاز خوش خیم راجعه

## I. کلستاز حاملگی

## J. تغذیه کامل وریدی

K. سپسیس غیرکبدی - صفراوی (nonhepatobiliary sepsis)

L. کلستاز خوش خیم پس از عمل

M. سندرم پارانتوبلاستیک

N. بیماری انسدادی - وریدی

O. بیماری پیوند علیه میزبان

## P. بیماری ارتشاحی

۱. سل

۲. لنفوم

۳. آمیلوئید

## Q. عفونت‌ها

۱. مالاریا

۲. لیپتوسایروس

## II. برون کبدی

## A. بدخیم

۱. کلانژیوکارسینوم

۲. سرطان لوزالمعده

۳. سرطان کیسه صفرا

۴. سرطان آمبولاری (Ampullary Cancer)

۵. درگیری بدخیم گره‌های لفاوی Porta hepatis

## B. خوش خیم

۱. سنگ مجاری کلدوک

۲. تنگی‌های صفراوی پس از جراحی

۳. کلانژیت اسکروزان اولیه

۴. پانکراتیت مزمن

۵. کلانژوبیلی ایدز

۶. سندرم Mirizzi

۷. بیماری انگلی (آسکاریس)

کلستاز خوش خیم راجعه<sup>۱</sup> (BRC). PFIC1 و BRC، بیماری‌های اتوزومی مغلوبی هستند که در اثر جهش‌هایی در ژن *ATP8B1* ایجاد می‌شوند. این ژن، پروتئینی متعلق به زیرخانواده ATPase های نوع P را رمزدهی می‌کند. عملکرد دقیق این پروتئین، به خوبی شناخته نشده است. برخلاف PFIC1 که یک بیماری پیشرونده است و در کودکی ظاهر می‌شود، BRC در زمانی دیرتر از PFIC1 رخ می‌دهد و مشخصه آن، دوره‌های عودکننده از زردی و خارش است. این دوره‌ها، خود محدودند ولی می‌تواند ناتوان‌کننده باشد. PFIC2 توسط جهش‌هایی در ژن *ABCB11* ایجاد می‌شود که پمپ ترشح‌کننده نمک صفراوی را رمزدهی می‌کند. علت ایجاد PFIC3، جهش‌هایی در گلیکوپروتئین ۳ - P با مقاومت چند دارویی<sup>۲</sup> است. کلستاز حاملگی در سه ماهه دوم و سوم بارداری رخ می‌دهد و پس از زایمان بهبود می‌یابد. علت این اختلال معلوم نیست، اما احتمالاً ارثی بوده و کلستاز می‌تواند با مصرف استروژن آغاز شود.

سایر علل کلستاز درون کبدی عبارت‌اند از: تغذیه کامل وریدی<sup>۳</sup> (TPN)، سپسیس غیرکبدی - صفراوی، کلستاز خوش خیم پس از عمل، و یک سندرم پارانتوبلاستیک که همراه با بدخیمی‌های مختلف از جمله، بیماری هوجکین<sup>۴</sup>، سرطان مدولاری تیروئید، سرطان سلول کلیوی، سارکوم کلیوی، لنفوم سلول T، سرطان پروستات، و چندین بدخیمی گوارشی دیده می‌شود. اصطلاح سندرم Stauffer، برای کلستاز داخل کبدی که به طور اختصاصی با سرطان سلول کلیوی همراهی دارد، به کار می‌رود. در بیمارانی که در بخش مراقبت‌های ویژه دچار کلستاز می‌شوند، موارد عمده‌ای که باید به آنها توجه شود، عبارت‌اند از: سپسیس، هپاتیت ایسکمیک (شوک کبدی) و زردی ناشی از TPN. زردی رخ داده پس از پیوند مغزاستخوان، به احتمال بیشتر به علت بیماری انسدادی سیاهرگی یا بیماری پیوند علیه میزبان به وجود آمده است. علاوه بر همولیز، بیماری

1- Benign recurrent cholestasis

2- Multidrug resistant P-glycoprotein 3

3- total parenteral nutrition

۴- تامس هاجکین پزشک انگلیسی (۱۸۶۶-۱۷۹۸) بوده است که اولین بار این بیماری را شرح داده است.

مشخص می‌گردد. بسیار حیاتی و مهم است که پزشک این شرایط را از PSC افتراق دهد چرا که این حالت به درمان با گلوکوکورتیکوئیدها پاسخ می‌دهد. در موارد نادر، پانکراتیت مزمن باعث تنگی قسمت انتهایی مجرای صفراوی مشترک (جایی که این مجرا از سر لوزالمعده عبور می‌کند) می‌شود. کلانژیوپاتی ایدز، وضعیتی است که معمولاً به علت عفونت اپی تلیوم مجاری صفراوی با CMV یا کریپتوسپوریدی<sup>۱</sup> رخ می‌دهد، که ظاهر کلانژیوگرافیک آن، مشابه PSC می‌باشد. این بیماران معمولاً با افزایش شدید سطح سرمی آلکالن فسفاتاز (متوسط ۸۰۰ IU/L)، مراجعه می‌کنند اما سطح بیلی‌روبین اغلب نزدیک به مقادیر طبیعی است. این بیماران به‌طور تیبیک با زردی تظاهر نمی‌کنند.

### ملاحظات جهانی

در حالی که انسداد خارج صفراوی و داروها علل شایع زردی نوظهور در کشورهای توسعه یافته هستند، عفونت‌ها علت اصلی این امر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. درگیری کبد و زردی در بسیاری از عفونت‌ها به‌خصوص مالاریا، babesiosis (تب تگزاسی)، لیتوسپیروز شدید، عفونت مربوط به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس و مایکوباکتریوم آویوم کمپکس، تب تیفوئیدی، هیاتیت ویروسی ثانویه به عفونت با ویروس هیاتیت A-E، عفونت CMV و EBV، مراحل انتهایی تب زرد، تب خونریزی دهنده دانگ، شیتستوزمیا، فاسیولیازیس<sup>۲</sup>، کلونورکیزیس<sup>۳</sup>، ایپستورکیزیس<sup>۴</sup>، آسکاریس، اکینووکوس<sup>۵</sup>، کاندیدیا، هپاتواسپلنیک، هسیتوپلاسموز منتشر، کریپتوکوکوس، کوکسیدیومایکوز<sup>۶</sup>، ehrlichiosis، تب مزمن Q، یرسینیوزیس<sup>۸</sup>، بروسلوز، سفلیس و جذام مشاهده می‌گردد. عفونت‌های باکتریایی که لزوماً کبد و مجاری صفراوی را درگیر نمی‌کند هم ممکن است به زردی منجر شود. (مثل کلستازی که در سپسیس مشاهده می‌شود).

سیکل سل هم ممکن است باعث کلستاز داخل و خارج کبدی شود. زردی یافته‌ای دیر هنگام در نارسای قلبی است که به علت احتقان کبدی و هیپوکسی هپاتوسلولار رخ می‌دهد. هیاتیت ایسکمیک یک نوع مشخص از هایپوپرفیوزن حاد است که با افزایش حاد و قابل توجه آمینوترانسفرازهای سرم و به دنبال آن افزایش تدریجی بیلی‌روبین سرم، مشخص می‌گردد.

زردی همراه با اختلال عملکرد کبد را می‌توان در موارد شدید ابتدا به مالاریای پلاسمودیوم فالسی پاروم مشاهده نمود. در این موارد، زردی حاصل ترکیبی از هیپر بیلی‌روبینمی غیرمستقیم ناشی از همولیز و زردی کلستاتیک و زردی ناشی از آسیب سلول‌های کبدی است. بیماری ویل (Weil)، که تظاهراتی شدید از لیتوسپیروز است، با زردی همراه با نارسای کلیه، تب، سردرد و درد عضلانی مشخص می‌شود.

علل کلستاز خارج کبدی را می‌توان به دو دسته خوش‌خیم و بدخیم تقسیم نمود (جدول ۳-۵۸). علل بدخیم عبارت‌اند از: سرطان لوزالمعده، سرطان کیسه صفرا، سرطان آمبولاری، و کلانژیوکاریسینوم. کلانژیوکاریسینوم در اکثر موارد با PSC همراه است و به علت تشابه زیاد تظاهرات آن با PSC، تشخیص آن دشوار می‌باشد. تومورهای لوزالمعده و کیسه صفرا، همچنین کلانژیوکاریسینوم به‌ندرت قابل خارج کردن هستند و پیش‌آگهی ضعیفی دارند. کاریسینوم آمبولاری دارای بیشترین میزان موفقیت درمان با عمل جراحی می‌باشد (در میان تومورهایی که با زردی بدون درد تظاهر می‌کنند). لنفادنوپاتی ناف کبد به علت بروز متاستاز از سایر سرطان‌ها، ممکن است باعث انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی شود.

سنگ مجرای کلدوک<sup>۱</sup>، شایعترین علت کلستاز خارج کبدی می‌باشد. تظاهرات بالینی از ناراحتی خفیف ربع فوقانی راست شکم با افزایش ناچیز آزمونهای آنزیمی، تا کلانژیت بالارونده همراه با زردی، سپسیس، و کلاپس گردش خون متغیر می‌باشد. کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC) ممکن است با تنگی‌های مهم بالینی، که محدود به درخت صفراوی خارج کبدی هستند، رخ دهد. کلانژیت مرتبط با IgG4 با تنگ شدن درخت صفراوی

1- choledocholithiasis

2- Cryptosporidia

3- fascioliasis

4- clonorchiasis

5- opisthorchiasis

6- echinococcosis

7- Coccidioimycosis

8- yersiniosis

## اتساع شکم و آسیت

۵۹

Kathleen E. Corey

Lawrence S. Friedman

### اتساع شکم

غذاخوردن؛ جویدن آدامس؛ مصرف سیگار، و اضطراب (که منجر به آروغ زدن‌های مکرر می‌شود). در برخی موارد، افزایش گازهای روده‌ای حاصل متابولیسم مقدار زیادی مواد قابل تخمیر، مانند لاکتوز و سایر اولیگوساکاریدها توسط باکتری‌ها می‌باشد؛ این متابولیسم می‌تواند منجر به تولید هیدروژن، دی‌اکسید کربن یا متان شود. در بسیاری از موارد نمی‌توان علت دقیق اتساع شکم را پیدا کرد. در برخی افراد، به ویژه افراد مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر و نفخ، احساس فشار در شکم را می‌توان به اختلال ترانزیت روده‌ای گازها نسبت داد و نه به افزایش حجم گاز در روده. اتساع شکم (افزایش محیط شکم) حاصل عدم هماهنگی بین انقباض دیافراگم و شل شدن جدار قدامی شکم در واکنش به افزایش حجم داخل شکمی است. گاهی، افزایش لوردوز کمری مسئول اتساع ظاهری شکم است.

**چربی** افزایش وزن همراه با افزایش چربی شکمی می‌تواند منجر به افزایش محیط شکم شده و به صورت تورم شکم درک شود. چربی شکمی ممکن است حاصل عدم تعادل بین دریافت کالری و مصرف انرژی، همراه با یک رژیم غذایی نامناسب و عدم تحرک بوده و همچنین می‌تواند تظاهراتی از برخی بیماری‌ها، مانند سندرم کوشینگ باشد. چربی اضافی شکم با افزایش خطر مقاومت به انسولین و بیماری قلبی - عروقی همراه بوده است.

**مایع** تجمع مایع در حفره شکم (آسیت) اغلب منجر به اتساع شکم می‌شود؛ این وضعیت به طور مفصل در ادامه مورد بحث قرار خواهد گرفت.

**جنین** بارداری منجر به افزایش محیط شکم می‌شود. اغلب افزایش اندازه شکم، نخستین بار در حد فاصل هفته‌های ۱۲ تا ۱۴ بارداری جلب توجه می‌کند؛ زمانی که، رحم از لگن وارد حفره شکم می‌شود. پیش از این زمان نیز ممکن است در پی احتباس مایعات و شل شدن عضلات شکم، اتساع شکمی دیده شود.

**مدفوع** افزایش میزان مدفوع در کولون (در شرایط یبوست شدید یا انسداد روده) منجر به افزایش محیط شکم می‌گردد.

تعداد زیادی از بیماری‌ها با اتساع شکم تظاهر می‌کنند. بیماران ممکن است از نفخ یا احساس پری در شکم شکایت کنند؛ گاه بیماران براساس افزایش سایز لباس یا کمر بند متوجه افزایش محیط شکم می‌شوند. اغلب به صورت ناراحتی شکم گزارش می‌شود، اما درد از شیوع کمتری برخوردار است. در مواردی که درد شکمی همراه با اتساع است، اغلب در نتیجه عفونت داخل شکمی، پریتونیت یا پانکراتیت می‌باشد. بیماران مبتلا به اتساع شکمی ناشی از آسیت (وجود مایع در شکم) ممکن است بروز جدید فتق نافی یا اینگوینال را گزارش کنند. تنگی نفس ممکن است ناشی از فشار بر روی دیافراگم و عدم اتساع کامل ریه‌ها باشد.

### علل

علل اتساع شکمی را می‌توان به راحتی با توجه به شش F به خاطر سپرد: گاز شکم (Flatus)، چربی (Fat)، مایع (Fluid)، جنین (Fetus)، مدفوع (Feces) و "رشد کشنده" (Fatal growth) اغلب نوعی نئوپلاسم).

**گاز شکم** اتساع شکم ممکن است ناشی از افزایش گازهای روده‌ای باشد. روده باریک نرمال حاوی حدود ۲۰۰ mL گاز شامل نیتروژن، اکسیژن، دی‌اکسید کربن، هیدروژن و متان است. نیتروژن و اکسیژن مصرف (بلع) می‌شوند، در حالی که دی‌اکسید کربن، هیدروژن و متان طی تخمیر باکتریایی در داخل مجرای روده تولید می‌شوند. افزایش گازهای روده می‌تواند در شرایط متعددی روی دهد. بلع هوا (آئروفاژی) می‌تواند منجر به افزایش میزان اکسیژن و نیتروژن موجود در روده کوچک شده و باعث اتساع شکم گردد. آئروفاژی اغلب ناشی از موارد زیر است: بلع هوا طی

لازم در رابطه با ارزیابی افزایش فشار ورید ژوگولار (JVP)، نشانه کوسمال<sup>۱</sup> (افزایش JVP حین دم) ضربه پریکاردی<sup>۲</sup> (که ممکن است در نارسایی قلبی یا پریکاردیت فشارنده دیده شود) یا سوفل نارسایی دریچه سه‌لتی به عمل آید. آنژیوم عنکبوتی، اریتم پالمار، اتساع وریدهای سطحی اطراف ناف (کاپوت مدوزا<sup>۳</sup>) و ژنیکوماستی مطرح‌کننده بیماری مزمن کبدی است.

معاینه شکم را بایستی با مشاهده آغاز کرد و وجود اتساع غیریکنواخت یا توده واضح را بررسی نمود به دنبال آن، سمع انجام می‌شود. عدم وجود صداهای روده‌ای با وجود صداهای روده‌ای لوکالیزه با فرکانس بالا، به نفع ایلئوس یا انسداد روده است. همه‌همه در ورید ناف<sup>۴</sup> می‌تواند مطرح‌کننده هیپرناسیون پورت باشد؛ در بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کبدی یا هپاتیت الکلی به ندرت بروبی خشن بر روی کبد سمع می‌شود. تورم شکمی ناشی از وجود گاز در روده را می‌توان با دق کردن، از تورم ناشی از مایع یا توده توپر افتراق داد؛ شکم برگاز در دق، تیمپانیک است، در حالی که شکم حاوی مایع یا توده در دق، مات می‌باشد. با این حال مات نبودن دق، ردکننده آسیب نیست، زیرا وجود حداقل ۱۵۰۰ mL مایع آسیب برای تشخیص در معاینه بالینی لازم است. در نهایت برای ارزیابی تندرست، توده، بزرگی طحال یا کبد، یا کبد ندولار (مطرح‌کننده سیروز یا تومور) باید شکم را لمس نمود. در بیماران مبتلا به نارسایی سمت راست قلب (به ویژه نارسایی دریچه سه‌لتی)، در لمس سطحی کبد ممکن است ضربان‌های مطرح‌کننده جریان خون رو به عقب (رتروگراد) از قلب حس شوند.

### تصویربرداری و ارزیابی آزمایشگاهی

برای تشخیص لوپ‌های متسع روده (مطرح‌کننده ایلئوس یا انسداد روده) می‌توان از رادیوگرافی شکمی استفاده کرد. با سونوگرافی شکم می‌توان آسیب (حتی در مقادیر اندکی از مایع آسیب به میزان ۱۰۰ mL)، بزرگی طحال و کبد، توده یا کبد ندولار را تشخیص داد. به دلیل گازهای روده، سونوگرافی اغلب برای تشخیص لنفادنوپاتی خلف صفاقی یا ضایعات

این شرایط اغلب با درد یا احساس ناراحتی در شکم، تهوع و استفراغ همراه بوده و با روش‌های تصویربرداری قابل تشخیص هستند.

**رشد کشنده** توده شکمی می‌تواند منجر به تورم شکم شود. بزرگ شدن ارگان‌های درون شکم، به ویژه کبد (هپاتومگالی) یا طحال (اسپلنومگالی) و یا آنوریسم آئورت شکمی می‌توانند باعث اتساع شکم شوند. اتساع مثانه نیز می‌تواند منجر به تورم شکم گردد. به علاوه، بدخیمی‌ها، آبسه‌ها یا کیست‌ها می‌توانند به اندازه‌ای رشد کنند که به افزایش محیط شکم منجر شوند.

## رویکرد به بیمار: اتساع شکم

### شرح حال

تعیین اتیولوژی اتساع شکم با گرفتن شرح حال و معاینه بالینی آغاز می‌شود. از بیماران بایستی در رابطه با علائم مطرح‌کننده بدخیمی (مانند کاهش وزن، تعریق شبانه و بی‌اشتهایی) پرسش نمود. عدم دفع گاز و مدفوع همراه با تهوع یا استفراغ، مطرح‌کننده انسداد روده، یبوست شدید یا ایلئوس (عدم پرستالسیس) می‌باشد. افزایش گاز شکم یا آروغ زدن‌های مکرر می‌تواند مطرح‌کننده آئروفاژی یا افزایش تولید روده‌ای گاز باشد. بیماران بایستی در رابطه با عوامل خطر ساز یا علائم بیماری مزمن کبد، از جمله مصرف بیش از حد الکل و زردی که مطرح‌کننده آسیب می‌باشند، مورد پرسش قرار گیرند. از بیماران بایستی در مورد سایر علائم شرایط پزشکی (مانند نارسایی قلبی و سل) که می‌توانند موجب آسیب شوند نیز سؤال نمود.

### معاینه فیزیکی

معاینه فیزیکی باید شامل ارزیابی نشانه‌های بیماری سیستمیک باشد. وجود لنفادنوپاتی، به ویژه لنفادنوپاتی سوپراکلاویکولار (گره ویرشو) مطرح‌کننده بدخیمی مناستاتیک شکمی است. طی معاینه قلبی باید دقت

1- Kussmaul

2- pericardial knock

3- caput medosa

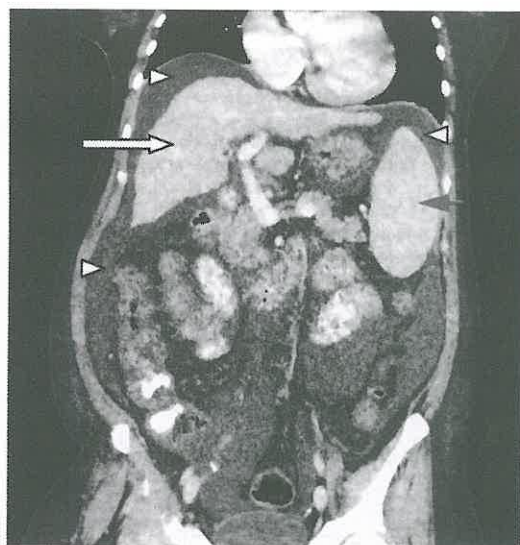
4- umbilical venous hum

باشد.

## آسیت

## پاتوژنز در صورت وجود سیروز

در بیماران مبتلا به سیروز، آسیت ناشی از فشار بالای پورت و احتباس کلیوی آب و نمک است. مکانیسم‌های مشابهی در تشکیل آسیت در نارسایی قلبی نقش دارند. هیپرتانسیون پورت به معنای افزایش فشار در ورید پورت است. طبق قانون اهم، فشار زائیده مقاومت و جریان است. مکانیسم‌های متعددی به افزایش مقاومت کبدی منجر می‌شوند. نخستین مکانیسم، ایجاد فیروز کبدی است که معرف سیروز بوده و با به هم زدن ساختار طبیعی سینوزوئیدهای کبدی، جریان طبیعی خون در کبد را مختل می‌کند. دومین مکانیسم، فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبد است که واسطه فیروزنز هستند؛ این پدیده منجر به انقباض عضلات صاف و فیروز می‌گردد. سرانجام، سیروز با کاهش تولید نیتریک اکسید سنتتاز اندوتلیال (eNOS) همراه است که منجر به کاهش تولید اکسید نیتریک و افزایش انقباض عروق داخل کبدی می‌گردد.



**شکل ۱-۵۹** CT اسکن یک بیمار با کبد سیروتیک و ندولار (پیکان سفید)، بزرگی طحال (پیکان زرد) و آسیت (نوک پیکان).

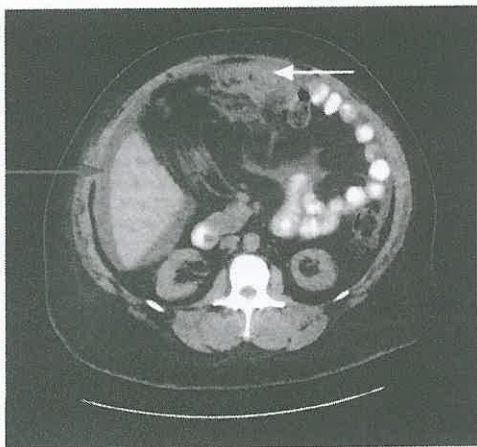
پانکراس کفایت نمی‌کند. در صورت شک به بدخیمی یا بیماری پانکراس، می‌توان از CT اسکن استفاده کرد. CT اسکن می‌تواند در تشخیص تغییرات مرتبط با سیروز پیشرفته یا فشارخون بالای پورت نیز مفید واقع شود (**شکل ۱-۵۹**).

ارزیابی آزمایشگاهی باید شامل این موارد باشد: آزمون بیوشیمیایی کبد، سطح آلبومین سرم، زمان پرترومبین (نسبت طبیعی شده بین‌المللی) برای ارزیابی عملکرد کبد، و شمارش کامل خونی به منظور بررسی سیتوپنی ناشی از هیپرتانسیون پورت یا لکوستاز، آنمی، و ترومبوسیتوز ناشی از عفونت سیستمیک. به منظور ارزیابی پانکراتیت حاد باید سطح آمیلاز و لیپاز سرم را اندازه‌گیری کرد. در صورت شک به سندرم نفروتیک (که از علل آسیت است) اندازه‌گیری کمی پروتئین ادرار اندیکاسیون دارد.

در برخی موارد، برای تأیید این که آسیت، ناشی از سیروز است، می‌توان با کانونالسیون ورید کبدی، گرادیان فشار ورید کبدی (اختلاف فشار بین ورید پورت و ورید کبدی در درون کبد) را اندازه‌گیری نمود (**فصل ۳۶۵**). در برخی موارد ممکن است انجام بیوپسی کبد برای تأیید سیروز ضرورت داشته

## پاتوژنز در غیاب سیروز

آسیت در غیاب سیروز معمولاً ناشی از موارد زیر است: کارسینوماتوز صفاقی، عفونت صفاقی، یا بیماری پانکراس. کارسینوماتوز صفاقی می‌تواند ناشی از بدخیمی‌های صفاقی



**شکل ۲-۵۹** CT اسکن یک بیمار مبتلا به کارسینوماتوز صفاقی (بیگان سفید) و آسیت (بیگان زرد).

شاه‌علامت آسیت شیلوس<sup>۱</sup> است. آسیت شیلوس، ناشی از اختلال لنفاوی است که ممکن است به دنبال تروما، سیروز، تومور، سل، یا برخی ناهنجاری‌های مادرزادی بروز کند. مایع قهوه‌ای تیره می‌تواند بازتابی از غلظت بالای بیلی‌روبین بوده و نشانگر سوراخ‌شدن مجاری صفراوی باشد. مایع سیاه ممکن است دال بر نکروز پانکراس یا ملانوم متاستاتیک باشد.

مایع آسیت را بایستی برای اندازه‌گیری سطح آلبومین و پروتئین تام، شمارش سلولی و افتراق سلولی، و در صورت شک به عفونت، برای رنگ‌آمیزی گِرم و کشت (از طریق تلقیح مایع به شیشه‌های کشت خون در کنار بستر بیمار جهت به حداکثر رساندن نتیجه) ارسال نمود. همچنین باید سطح آلبومین سرم را به طور همزمان اندازه‌گیری کرد تا امکان محاسبه گرادیان آلبومین سرم - آسیت (SAAG) فراهم شود.

SAAG برای افتراق آسیت ناشی از فشار بالای پورت از آسیت‌هایی که ناشی از فشار بالای پورت نیستند مفید است (**شکل ۳-۵۹**). SAAG منعکس‌کننده فشار درون سینوزویدهای کبدی بوده و با گرادیان فشار وریدی کبدی در ارتباط است. SAAG از طریق تفریق کردن آلبومین آسیت از آلبومین سرم محاسبه می‌شود و با دیورز تغییر نمی‌کند.

اولیه (مانند مزوتلیوم یا سارکوم)، بدخیمی‌های شکمی (مانند آدنوکارسینوم معده یا آدنوکارسینوم کولون) یا بیماری متاستاتیک ناشی از کارسینوم پستان یا ریه یا ملانوم باشد. (**شکل ۲-۵۹**). سلول‌های توموری مفروش‌کننده صفاق، یک مایع سرشار از پروتئین تولید می‌کنند که در ایجاد آسیت نقش دارد. مایع فضای خارج سلولی به درون صفاق کشیده می‌شود و بیش از پیش باعث ایجاد آسیت می‌گردد. پریتونیت سلی از طریق مکانیسم مشابهی باعث آسیت می‌شود؛ توپرکل‌های رسوب کرده بر روی صفاق، مایعی سرشار از پروتئین را ترشح می‌کنند. آسیت پانکراسی، ناشی از نشت آنزیم‌های پانکراس به درون صفاق است.

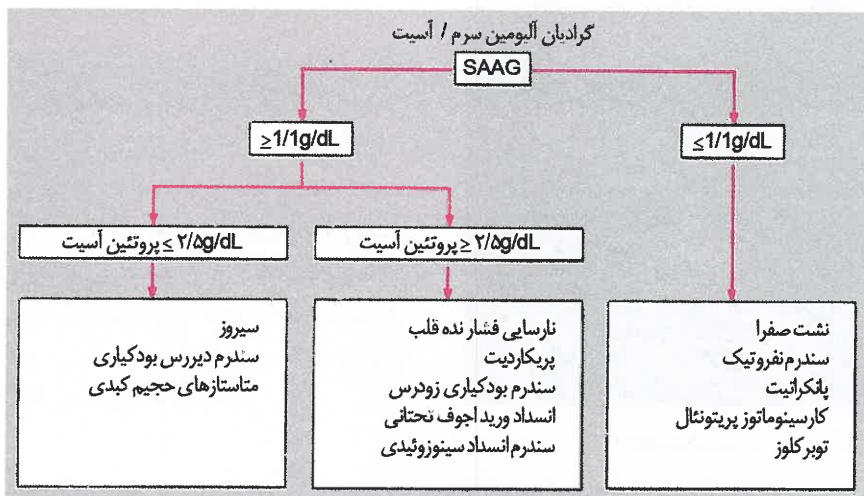
### علل

سیروز مسئول ۸۴ درصد موارد آسیت می‌باشد. آسیت‌های قلبی، کارسینوماتوز صفاقی و آسیت‌های "مختلط" ناشی از سیروز و یک بیماری ثانویه، مسئول ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد آسیت می‌باشند. علل کمتر شایع آسیت عبارتند از: متاستاز وسیع کبدی، عفونت (سل، کلامیدیا)، پانکراتیت، و بیماری کلیوی (سندرم نفروتیک). علل نادر آسیت شامل هیپوتیرئویدی و تب مدیترانه‌ای فامیلی هستند.

### ارزیابی

پس از تأیید وجود آسیت، بهترین راه تعیین اتیولوژی آن، پاراستز است. پاراستز عملی است که بر بالین بیمار انجام گرفته و در آن یک سوزن یا کاتتر کوچک از طریق پوست وارد شکم می‌شود تا به این وسیله مایع آسیت از صفاق کشیده شود. شایع‌ترین محل برای پاراستز، ربع‌های تحتانی شکم می‌باشد. به دلیل عمق بیشتر آسیت و نازک‌تر بودن جدار شکم، ربع تحتانی چپ ترجیح داده می‌شود. حتی در بیماران مبتلا به اختلال انعقادی نیز پاراستز یک عمل بی‌خطر است؛ عوارض (شامل هماتوم‌های دیواره شکم، افت فشارخون، سندرم کبدی - کلیوی، و عفونت) ناشایع هستند.

پس از کشیدن مایع آسیت، باید نمای ظاهری آن را بررسی کرد. مایع کدر می‌تواند ناشی از وجود عفونت یا سلول‌های توموری در مایع آسیت باشد. مایع سفید و شیری نشان‌دهنده آن است که سطح تری‌گیلسرید در مایع بیش از ۲۰۰ mg/dL (و اغلب بیش از ۱۰۰ mg/dL) است. این یافته،



شکل ۳-۵۹ الگوریتم تشخیص آسیت براساس گرایان آلبومین سرم - آسیت (SAAG). IVC: ورید اجوف تحتانی.

می‌دهد که سینوزویدهای کبدی آسیب دیده و دچار اسکار شده‌اند و نمی‌توانند امکان عبور پروتئین‌ها را فراهم کنند (مانند آنچه در سیروز، اواخر سندرم بودکیری یا متاستازهای گسترده کبدی دیده می‌شود). پپتید ناتریوریک نوع مغزی<sup>۱</sup> (BNP)، نوعی هورمون ناتریوریک است که در پی افزایش حجم و کشش دیواره بطنی، توسط قلب آزاد می‌شود. در نارسایی قلبی، سطح BNP سرم بالاست؛ این یافته ممکن است در تشخیص نارسایی قلب به عنوان علت آسیت‌های با SAAG بالا مفید واقع شود.

تنها در برخی شرایط بالینی خاص، انجام آزمون‌های بیشتر ضروری است. در صورت شک به پریتونیت ثانویه ناشی از سوراخ شدن یکی از احشای توخالی، می‌توان سطح گلوکز و لاکتات دهیدروناز (LDH) مایع آسیت را برای اندازه‌گیری ارسال نمود. برخلاف پریتونیت باکتریایی "خود به‌خودی" (SBP) که ممکن است آسیت‌های سیروزی را عارضه‌دار کند، پریتونیت ثانویه زمانی مطرح می‌شود که سطح گلوکز مایع آسیت کمتر از  $50 mg/dL$  باشد، سطح LDH مایع آسیت بالاتر از سطح LDH سرم باشد و پاتوزن‌های متعددی در کشت مایع آسیت دیده شود. در صورت شک به

چنانچه SAAG مساوی یا بیشتر از  $1/1g/dL$  باشد نشانگر وجود هیپرتانسیون پورت بوده و حاکی از آن است که آسیت، ناشی از افزایش فشار در سینوزویدهای کبدی می‌باشد. طبق قانون استارلینگ، SAAG بالا منعکس‌کننده فشار انکوئتیکی است که با فشار پورت مقابله می‌کند. علل احتمالی این وضعیت عبارتند از: سیروز، آسیت‌های قلبی، سندرم انسداد سینوزویدی (بیماری انسداد وریدی)، متاستاز گسترده کبدی، یا ترومبوز ورید کبدی (سندرم بودکیری). چنانچه SAAG کمتر از  $1/1g/dL$  باشد نشانگر این است که آسیت با فشار بالای پورت در ارتباط نیست؛ علل احتمالی عبارتند از: پریتونیت سلی، کارسینوماتوز صفاقی یا آسیت پانکراسی.

در آسیت‌های با SAAG بالا (مساوی یا بیشتر از  $1/1g/dL$ )، سطح پروتئین آسیت می‌تواند سرنگ‌های بیشتری را در رابطه با اتیولوژی به دست دهد (شکل ۳-۵۹). چنانچه سطح پروتئین مایع آسیت مساوی یا بیشتر از  $2/5g/dL$  باشد نشان می‌دهد که سینوزویدهای کبدی طبیعی بوده و امکان عبور پروتئین را به درون مایع آسیت فراهم می‌کند (مانند آنچه در آسیت‌های قلبی، سندرم انسداد سینوزویدی یا اوایل سندرم بودکیری دیده می‌شود). چنانچه سطح پروتئین مایع آسیت کمتر از  $2/5g/dL$  باشد، نشان

1- pro-brain- type natrivretic peptide

درمان دارویی برای آسیت مقاوم شامل اضافه نمودن میدودرین (یک آنتاگونیست  $\alpha_1$  آدرنرژیک) یا کلونیدین (یک آنتاگونیست  $\alpha_2$  آدرنرژیک) به درمان دیورتیک است. این عوامل در مقابل وازودیلاتاسیون احشایی به عنوان یک منقبض کننده عروقی عمل می کنند. میدودرین به تنهایی یا همراه با کلونیدین باعث بهتر شدن همودینامیک سیستمیک و کنترل آسیت، نسبت به آنچه که با دیورتیک ها به تنهایی به دست می آید، می شود. اگرچه عوامل بلوک کننده بتا آدرنرژیک (بتابلوکرها) اغلب جهت جلوگیری از خونریزی واریسی در بیماران مبتلا به سیروز تجویز می شوند، استفاده از بتا بلاکرها در بیماران مبتلا به آسیت مقاوم با کاهش بقای بیمار همراه است.

هنگامی که درمان دارویی به تنهایی کافی نیست، آسیت های مقاوم را می توان با پاراسنتز حجم زیادی از مایع<sup>۱</sup> (LVP) به صورت سریال یا شانت صفاقی داخل کبدی ترانس ژوگولار<sup>۳</sup> (TIPS) کنترل کرد. TIPS نوعی شانت پورتوسیستمیک است که با کمک روش های رادیولوژی تعبیه شده و فشار را از روی سینوزویدهای کبدی برمی دارد. تزریق وریدی آلبومین همراه با LVP ریسک اختلال گردش خون پس از پاراسنتز و مرگ را کاهش می دهد. بیمارانی که تحت LVP قرار می گیرند باید تزریق وریدی آلبومین را به میزان ۸-۶ گرم به ازای هر لیتر آسیتی که خارج می گردد، دریافت کنند. تعبیه TIPS در کاستن از تجمع مجدد آسیت بر LVP ارجح است، اما با افزایش بروز انسفالوپاتی کبدی همراه است؛ این دو روش از لحاظ نرخ مرگ و میر تفاوتی با هم ندارند.

آسیت های بدخیم به محدودیت سدیم یا دیورتیک ها پاسخ نمی دهند. بیماران نیاز به LVP های سریال، تعبیه کاتتر درناژ ترانس کوتائوس، یا به ندرت ایجاد شانت صفاقی - وریدی (شانت از حفره شکم به ورید اجوف) دارند.

آسیت نای ناشی از پرتونیت سلی با درمان استاندارد ضد سل درمان می شوند. آسیت های غیرسیروزی ناشی از سایر علل با اصلاح وضعیت

آسیت های پانکراسی، باید آمیلاز مایع آسیت را اندازه گیری کرد و سطح آمیلاز اغلب بالاتر از  $1000 \text{ mg/dL}$  است. سیتولوژی می تواند در تشخیص کارسینوماتوز صفاقی مفید باشد. حداقل باید  $50 \text{ mL}$  مایع آسیت را کشیده و برای بررسی فوری ارسال کرد. پرتونیت سلی غالباً مرتب با لنفوسیتوز مایع آسیت است اما تشخیص پرتونیت سلی با پاراسنتز می تواند دشوار باشد. حساسیت تشخیصی اسمیر باسیل های اسید - فاست تنها ۰ تا ۳ درصد است؛ کشت می تواند حساسیت را به ۳۵ تا ۵۰ درصد افزایش دهد. در بیمارانی که مبتلا به سیروز نیستند، افزایش سطح آدنوزین دامیناز مایع آسیت، حساسیتی بیش از ۹۰ درصد دارد (در صورت استفاده از سطح مبنای  $45 \text{ U/L}$  - ۳۰). در مواردی که علت آسیت همچنان نامشخص باشد، انجام لا پاروتومی یا لا پاروسکوپی همراه با بیوپسی صفاق به منظور بررسی های بافت شناسی و کشت، هنوز هم استاندارد طلایی تشخیص می باشد.

## درمان آسیت

درمان اولیه آسیت های سیروزی، محدود ساختن دریافت سدیم به  $2 \text{ g/d}$  است. چنانچه محدود کردن دریافت سدیم به تنهایی برای کنترل آسیت کفایت نکند، از دیورتیک های خوراکی (اغلب ترکیب اسپیرونولاکتون و فوروزماید) استفاده می شود. اسپیرونولاکتون نوعی آنتاگونیست آلدوسترون است که بازجذب سدیم را در توبول پیچیده دور کلیه مهار می کند. هیپوناترمی، هیپرکالمی، و ژنیکوماستی دردناک ممکن است مصرف اسپیرونولاکتون را محدود کنند. چنانچه ژنیکوماستی آزاردهنده باشد می توان اسپیرونولاکتون را با آمیلوراید ( $40 \text{ mg/d}$  - ۵۰) جایگزین کرد. فوروزماید نوعی دیورتیک مؤثر بر قوس هنله است که عموماً در ترکیب با اسپیرونولاکتون (با نسبت ۴۰ به ۱۰۰) به کار می رود؛ حداکثر دوز روزانه اسپیرونولاکتون و فوروزماید به ترتیب  $400 \text{ mg}$  و  $160 \text{ mg}$  است.

آسیت سیروزی مقاوم به معنای پایدار ماندن آسیت علی رغم محدودیت سدیم و مصرف حداکثر دوز (یا حداکثر دوز قابل تحمل) دیورتیک است.

1- Cut- off Valve      2- large volume paracentesis  
3- transjugular intrahepatic peritoneal shunt

زمینه‌ای درمان می‌گردند.

## عوارض

پروتئیت باکتریایی خودبخودی (SBP) (فصل ۱۵۹) یکی از عوارض شایع و بالقوه کشنده آسیب‌های سیروزی است. SBP گاه می‌تواند آسیب‌های ناشی از سندرم نفروتیک، نارسایی قلبی، هپاتیت حاد و نارسایی حاد کبدی را نیز عارضه‌دار کند، اما در آسیب‌های بدخیم به ندرت دیده می‌شود. بیماران مبتلا به SBP عموماً متوجه افزایش محیط شکم می‌شوند؛ با این حال، تندرns شکم تنها در ۴۰ درصد از بیماران وجود دارد، و ریباند تندرns به ندرت دیده می‌شود. بیماران ممکن است با تب، تهوع، استفراغ یا بروز جدید یا تشدید انسفالوپاتی کبدی مراجعه کنند.

SBP به صورت زیر تعریف می‌شود: وجود ۲۵۰ نوتروفیل پلی‌مورفونوکلئر (PMN) یا بیشتر در میلی‌متر مکعب از مایع آسیت. کشت مایع آسیت اغلب نشان‌دهنده یک پاتوژن باکتریایی است. وجود چندین پاتوژن در کنار افزایش شمار PMN‌های مایع آسیت مطرح‌کننده پروتئیت ثانویه ناشی از سوراخ‌شدن احشا یا آبسه است (فصل ۱۵۹). وجود پاتوژن‌های متعدد بدون افزایش شمارش PMN‌ها دال بر سوراخ‌شدن روده‌ها به وسیله سوزن پاراستن است. SBP معمولاً ناشی از باکتری‌های روده‌ای است که از خلال دیواره

ادماتوی روده‌ها عبور نموده‌اند. شایع‌ترین عوامل بیماری‌زا عبارتند از: باسیل‌های گرم منفی، شامل اشریشیا کولی و کلبسیلا، و همچنین استرپتوکوک‌ها و انتروکوک‌ها.

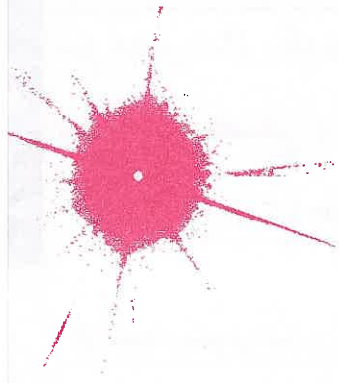
درمان SBP با آنتی‌بیوتیکی مانند سفوتاکسیم داخل وریدی بر علیه هوازی‌های گرم منفی و گرم مثبت مؤثر است. در صورت بهبود وضعیت بالینی بیمار، پنج روز درمان کفایت می‌کند. SBP‌های بیمارستانی اغلب توسط باکتری‌های مقاوم به چند دارو (MDR) ایجاد می‌گردند و درمان اولیه آنتی‌بیوتیکی باید بر اساس اپیدمیولوژی باکتریایی لوکال صورت گیرد.

بیماران سیروتیک در شرایط زیر باید برای پیشگیری از SBP، آنتی‌بیوتیک‌های پروفیلاکتیک دریافت کنند: سابقه SBP، غلظت پروتئین تام مایع آسیت کمتر از ۱g/dL، یا خونریزی فعال گوارشی؛ معمولاً از نورفلوکساسین<sup>۱</sup> خوراکی استفاده می‌شود. دیورز فعالیت اپسونین‌های پروتئینی مایع آسیت را افزایش داده و ممکن است از خطر SBP بکاهد.

هیدروتوراکس کبدی زمانی روی می‌دهد که آسیت (اغلب ناشی از سیروز) از خلال منافذ موجود در دیافراگم وارد فضای جنب شود؛ این وضعیت می‌تواند به تنگی نفس، هیپوکسی و عفونت منجر شود. درمان مشابه درمان آسیت‌های سیروزی بوده و شامل محدودساختن سدیم، تجویز دیورتیک‌ها و در صورت لزوم، توراستن<sup>۲</sup> یا تعبیه TIPS است. باید از تعبیه لوله سینه‌ای (chest tube) پرهیز کرد.

## بخش دوم

### سرطان شناسی



جدول ۱-۱۱۱ میزان بروز کارسینوم سلول کبدی که براساس سن تعدیل شده است

تعداد مبتلایان در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال		
کشور	مرد	زن
Argentina	۶	۲/۵
Brazil, Recife	۹/۲	۸/۳
Brazil, Sao Paulo	۳/۸	۲/۶
Mozambique	۱۱۲/۹	۳۰/۸
South Africa, Cape: Black	۲۶/۳	۸/۴
South Africa, Cape: White	۱/۲	۰/۶
Senegal	۲۵/۶	۹/۰
Nigeria	۱۵/۴	۳/۲
Gambia	۳۳/۱	۱۲/۶
Burma	۲۵/۵	۸/۸
Japan	۷/۲	۲/۲
Korea	۱۳/۸	۳/۲
China, Shanghai	۳۴/۴	۱۱/۶
India, Bombay	۴/۹	۲/۵
India, Madras	۲/۱	۰/۷
Great Britain	۱/۶	۰/۸
France	۶/۹	۱/۲
Italy, Varese	۷/۱	۲/۷
Norway	۱/۸	۱/۱
Spain, Navarra	۷/۹	۴/۷

بیماران مبتلا به HCC، احتمالاً به راهکارهای واکسیناسیون علیه HBV (و HCV) و تشخیص زودتر از طریق غربالگری بیماران در معرض خطر ابتلا به HCC بستگی خواهند داشت.

**روند فعلی** با همه گیر شدن HCV در ایالات متحده، HCC در بیشتر ایالات رو به افزایش بوده و بیماری کبدی مرتبط با چاقی (استئاتوهپاتیت غیر الکلی [NASH]) روز به روز بیشتر به عنوان یکی از علل HCC شناخته می شوند.

### همه گیرشناسی

به طور کلی دو نوع مطالعه اپیدمیولوژیک در رابطه با HCC وجود دارد: مطالعه نرخ بروز بر



## تومورهای کبد و

## مجاری صفراوی

۱۱۱

Brian I. Carr

## کارسینوم سلول کبدی

### بروز



کارسینوم سلول کبدی (HCC)، یکی از شایع ترین بدخیمی ها در سراسر جهان است. بروز سالانه این سرطان حدود یک میلیون مورد در سراسر جهان است و مردان چهار برابر زنان مبتلا می شوند (از نسبت ۱:۱ بدون سیروز تا نسبت ۹:۱ در بسیاری از کشورها با میزان بروز بالا). میزان بروز، مساوی میزان مرگ است. در ایالات متحده سالانه حدود ۲۲,۰۰۰ مورد جدید تشخیص داده می شوند؛ میزان مرگومیر حدود ۱۸,۰۰۰ مورد در سال است. میزان مرگ مردان در کشورهایی با نرخ بروز پایین (مانند ایالات متحده)، ۱/۹ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال است. در کشورهای با بروز متوسط مانند اتریش و آفریقای جنوبی، این میزان به ۵/۱-۲۰ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال و مناطقی با بروز بالا همانند آسیا (چین و کره)، میزان مرگومیر به ۲۳/۱-۱۵۰ به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در سال می رسد (**جدول ۱-۱۱۱**). بروز HCC در ایالات متحده تقریباً ۳ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر است و با تفاوت های عمده جنسی، نژادی و جغرافیایی همراه است. این اعداد به سرعت در حال افزایش اند و ممکن است کمتر از حد واقعی خود گزارش شوند. حدود ۴ میلیون نفر در ایالات متحده، ناقل مزمن ویروس هپاتیت C (HCV) هستند. نزدیک به ۱۰٪ آن ها (۴۰۰,۰۰۰ نفر) احتمالاً دچار سیروز خواهند شد. سالانه حدود ۵٪ یا ۲۰,۰۰۰ از افراد سیروزی، ممکن است دچار HCC شوند. به این عامل، دو عامل مستعدکننده شایع دیگر (ویروس هپاتیت B و مصرف طولانی مدت الکل) را نیز اضافه کنید و در این صورت، سالانه ۶۰,۰۰۰ مورد جدید از HCC به نظر امکان پذیر می رسد. پیشرفت های آینده در بقای

جدول ۲-۱۱۱ فاکتورهای مرتبط با افزایش خطر ایجاد

کارسینوم سلول کبدی

ناشایع	شایع
سیروز صفراوی اولیه	سیروز با هر علتی
هموکروماتوز	عفونت مزمن هپاتیت B یا C
کمبود $\alpha_1$ آنتی ترپسین	مصرف طولانی مدت اتانول
بیماریهای ذخیره گلیکوژن	NAFL/NASH
سیستروپنمی (Citruinemia)	آفلانوکسین B <sub>1</sub> یا دیگر مایکوتوسینها
پورفیری پوستی ناخبری	
تیروزینمی ارثی	
بیماری ویلسون	

کبد چرب غیر الکلی: NAFL

استئاتو هپاتیت غیر الکلی: NASH

ابتلا به HCC، ۹۸ برابر بیش از افراد HBsAg منفی بود. بروز HCC در بومیان آلاسکا به دلیل شیوع بالای عفونت HBV، به طور قابل توجهی افزایش یافته است. HCC ناشی از HBV، ممکن است ثانویه به دوره های تخریب کبدی همراه با تکثیر سلولی متعاقب آن باشد و لزوماً ناشی از سیروز آشکار نیست. به نظر می رسد افزایش بروز HCC در ژاپنی ها در سه دهه گذشته، به دلیل هپاتیت C باشد. در حال حاضر یک مطالعه وسیع مداخله ای که هزینه آن توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) تأمین می شود، در آسیا در دست انجام است و شامل واکسیناسیون نوزادان از نظر HBV می شود. HCC در سیاهان آفریقا با سیروز شدید همراهی ندارد ولی درجه تمایز آن پایین و بسیار مهاجم است. علی رغم یکسان بودن میزان ناقلین HBV در بانتوبی های جنوب آفریقا، بروز HCC در موزامبیک هایی که در ساحل و جزایر زندگی می کنند، ۹ برابر بیشتر است. این اختلاف، به افزایش مواجهه با آفلانوکسین B<sub>1</sub> غذایی و دیگر مایکوتوکسین های سرطان زا مربوط می شود. فاصله معمول بین ابتلا به HCV ناشی از تزریق خون و HCC متعاقب آن، تقریباً ۳۰ سال است. در بیماران مبتلا به HCC ی ثانویه به HCV، سیروز شایع تر و پیشرفته تر است ولی در HCC ی

مبنای کشورها (جدول ۱-۱۱۱) و مطالعه مهاجرین. HCC در چین و جنوب صحرای آفریقا شیوعی بیشتر از دیگر نقاط دارد. در این مناطق، ناقل هپاتیت B شدیداً اندمیک بوده و نیز آلودگی مواد غذایی (آفلانوکسین B<sub>1</sub>)، غلات ذخیره شده، آب آشامیدنی و خاک با مایکوتوکسین بالاست. عوامل محیطی مهم اند؛ به عنوان مثال، بروز بیماری در افراد ژاپنی ساکن در ژاپن، بیشتر از ژاپنی های ساکن هاوایی است و بروز در ژاپنی های مقیم کالیفرنیا، از دو گروه دیگر کمتر است.

انواع سرطان کبد



### سرطان زهای شیمیایی عوامل مسبب

HCC در دو مسیر کلی مورد مطالعه قرار گرفته اند. در مسیر نخست برخی عوامل که تصور می شود در محیط زیست انسان حضور دارند، به عنوان مواد سرطانزا در حیوانات آزمایشگاهی (به ویژه جوندگان) شناسایی شده اند (جدول ۲-۱۱۱). مسیر دوم به بررسی ارتباط HCC با وضعیت های بالینی مختلف می پردازد. احتمالاً فراورده ای از قارچ آسپرژیلوس به نام آفلانوکسین B<sub>1</sub>، بیشتر از بقیه سرطان زهای شیمیایی طبیعی مورد مطالعه قرار گرفته و از بقیه قویتر است. این کپک و فرآورده آن به نام آفلانوکسین، در غلات ذخیره شده در مکان های گرم و مرطوب (مانند برنج و بادام زمینی که در شرایط غیر یخچال نگهداری می شوند) یافت می شوند. آلودگی مواد غذایی با آفلانوکسین، ارتباط زیادی با میزان بروز بیماری در آفریقا و تا حدی در چین دارد. در نواحی اندمیک چین، حتی حیوانات مزارع مانند اردک ها مبتلا به HCC هستند. به نظر می رسد قویترین سرطان زها، محصولات طبیعی گیاهان، قارچ ها و باکتری ها (مانند درخت های بوته ای حاوی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین<sup>۱</sup> و اسید تانیک<sup>۲</sup> و سافرول<sup>۳</sup>) باشند. آلودگی های محیطی مانند حشره کش ها و آفت کش ها نیز سرطان زهای شناخته شده ای در جوندگان هستند.

### هپاتیت هم مطالعات مورد شاهدهی و هم



مطالعات هم گروهی (کوهورت) ارتباط نیرومندی را بین میزان ناقلین هپاتیت مزمن B و افزایش بروز HCC نشان داده اند. در مردان تایوانی ناقلی که دارای آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) مثبت بودند، خطر

1- pyrrolizidine alkaloids 2- tannic acid

3- Safrole

ثانویه به HBV، فقط نیمی از بیماران سیروز دارند و بقیه مبتلا به هیپاتیت مزمن فعال می‌شوند (فصل ۳۶۲).

### دیگر عوامل اتیولوژیک ارتباط ۷۵-۸۵



درصدی HCC با سیروز زمینه‌ای، از مدت‌ها قبل شناخته شده است. این ارتباط بیشتر در سیروز ماکروندولار در آسیای جنوب شرقی دیده می‌شود ولی در سیروز میکروندولار (الکلی) در اروپا و ایالات متحده نیز این ارتباط وجود دارد (فصل ۳۶۵). هنوز مشخص نیست که آیا سیروز به خودی خود یک عامل زمینه‌ساز برای شکل‌گیری HCC است و یا این که در واقع علل زمینه‌ای ایجادکننده سیروز، عوامل سرطان‌زا نیز هستند. با این حال، تقریباً ۲۰٪ بیماران آمریکایی مبتلا به HCC سیروز زمینه‌ای ندارند. وضعیت‌های زمینه‌ای متعددی با افزایش خطر HCC ناشی از سیروز همراه هستند (جدول ۲-۱۱۱)، از جمله هیپاتیت، الکلی، هیپاتیت خودایمن مزمن فعال، سیروز کریپتوژنیک، و استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH). ارتباطی با شیوع کمتر بین سیروز صفراوی اولیه و اختلالات متابولیک متعددی از قبیل هموکروماتوز، بیماری ویلسون، کمبود  $\alpha_1$ -آنتی‌تریپسین، تیروزینمی، پورفیری جلدی تأخیری، انواع یک و سه گلیکوژن، سیتروولیمی<sup>۱</sup> و اوروتیک اسیدآوری<sup>۲</sup> وجود دارد. اتیولوژی HCC در آن ۲۰ درصدی از بیماران که سیروز ندارند، ناشناخته است و معمولاً سیر طبیعی HCC در آن‌ها به خوبی مشخص نیست.

**روند فعلی** بسیاری از بیماران، اتیولوژی‌های متعددی دارند، و نحوه ارتباط HBV، HCV، الکلی، مصرف دخانیات و آفاتوکسین‌ها هنوز روشن نیست.

### ویژگی‌های بالینی



**علائم** در بیماران HCC عبارت‌اند از درد شکم، کاهش وزن، ضعف، احساس پری و تورم شکم، زردی، و تهوع (جدول ۳-۱۱۱). نشانه‌ها و علائمی که بیماران با آنها مراجعه می‌کنند، تا حدی در نواحی با بروز بالا و پایین متفاوت است. در مناطق پرخطر، به ویژه سیاه‌پوستان آفریقای جنوبی، شایع‌ترین علامت درد شکم است. از طرف دیگر، تنها ۴۰-۵۰٪ بیماران

جدول ۳-۱۱۱ تظاهرات بالینی کارسینوم سلول کبدی (n=۵۴۷)

علائم	تعداد	بیماران (درصد)
بی‌علامتی	۱۲۹ (۲۴)	
درد شکم	۲۱۹ (۴۰)	
علائم دیگر (در بیگیری کم‌خونی و بیماری‌های دیگر)	۶۴ (۱۲)	
یافته‌ها در معاینه فیزیکی روتین، افزایش LFT	۱۲۹ (۲۴)	
کاهش وزن	۱۱۲ (۲۰)	
کاهش اسهال	۵۹ (۱۱)	
ضعف/کسالت	۸۳ (۱۵)	
زردی	۳۰ (۵)	
غیربالگری روتین با CT اسکن به دلیل سیروز	۹۲ (۱۷)	
شناخته شده		
علائم سیروز (تورم قوزک پا، نفخ شکم، افزایش محیط شکم، خارش، خونریزی گوارشی)	۹۸ (۱۸)	
اسهال	۷ (۱)	
بارگی تومور	۱	
<b>ویژگی‌های بیماران</b>		
میانگین سنی (برحسب سال)	۵۶ ± ۱۳	
مرد به زن	۳ به ۱	
نژاد		
سفیدپوست	۷۲٪	
خاورمیانه	۱۰٪	
زردپوست (آسیا)	۱۳٪	
آفریقایی آمریکایی	۵٪	
سیروز	۸۱٪	
بدون سیروز	۱۹٪	
<b>ویژگی‌های تومور</b>		
تعداد تومورهای کبد		
۱	۲۰٪	
۲	۲۵٪	
۳ یا بیشتر	۶۵٪	
تهاجم به ورید باب	۷۵٪	
تک لوبی	۲۵٪	
دو لوبی	۷۵٪	

LFT: liver function test

1- Citrullinemia

۲- orotic acid یا اسید اوراسیل-۶-کربوکسیلیک یک ماده واسطه در بیوسنتز نوکلئوتیدهای پیریمیدین است -۴.

(ژنیکوماستی، آتروفی بیضه‌ها، و بلوغ زودرس)، و پورفیری پوستی تأخیری می‌شوند. هیپوگلیسمی خفیف در HCC سریعاً رشد کننده، به عنوان بخشی از بیماری انتهایی رخ می‌دهد و ممکن است هیپوگلیسمی شدید ایجاد شود؛ اگرچه علت آن نامشخص است. اریتروسیتوز در ۱۲-۳٪ و هیپرکلسترولمی در ۴۰-۱۰٪ بیماران رخ می‌دهد. درصد زیادی از بیماران دچار ترومبوسیتوپنی مرتبط با فیبروزشان یا لکوپنی می‌شوند که برخلاف انواع دیگر تومورها ناشی از ارتشاح سرطان به مغز استخوان نیست و حاصل هیپرتانسیون پورت می‌باشد. HCCهای بزرگ مثل کانسره‌های تخرم‌دانی و سایر کانسره‌های گوارشی، سطح نرمال یا بالای پلاکت را دارا هستند (ترومبوسیتوز) که احتمالاً مربوط به سطح بالای اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌باشد.

### مرحله‌بندی

چندین سیستم مرحله‌بندی بالینی برای HCC معرفی شده‌اند. یکی از این سیستم‌ها که به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد، سیستم مرحله‌بندی TNM (تومور، غده لنفاوی، متاستاز) است که توسط کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC) معرفی شده است. با این حال، سیستم برنامه‌ایتالیایی سرطان کبد (CLIP) امروزه مشهور است زیرا همانند سیستم Okuda اصلی، سیروز را مورد محاسبه قرار می‌دهد (جدول ۴-۱۱۱). بیماران با بیماری مرحله Okuda III پروگنوز بدی دارند به این دلیل که نمی‌توان به‌صورت قابل درمان آنها را برداشت و شرایط کبد آنها غالباً مانع شیمی درمانی می‌شود. سیستم‌های مرحله‌بندی دیگری نیز پیشنهاد شده‌اند و نیاز به توافق صاحب‌نظران بر روی یکی از آنهاست. همه این سیستم‌ها مبتنی بر ویژگی‌های پروگنوستیک آسیب کبد و خصوصیات مربوط به تهاجم تومور هستند؛ از جمله این سیستم‌ها می‌توان به این موارد اشاره کرد: سیستم اسپانیایی کلینیک سرطان کبد بارسلونا [BCLC] که ظاهراً اعتبار سنجی شده و شامل تخمین بقای پایه است. (شکل ۲-۱۱۱)، شاخص پروگنوستیک دانشگاه چین [CUP]، مرحله‌بندی یکپارچه ژاپنی [JIS]، و سیستم SLiDe که مخفف این عبارات است: S: مرحله؛ L: آسیب

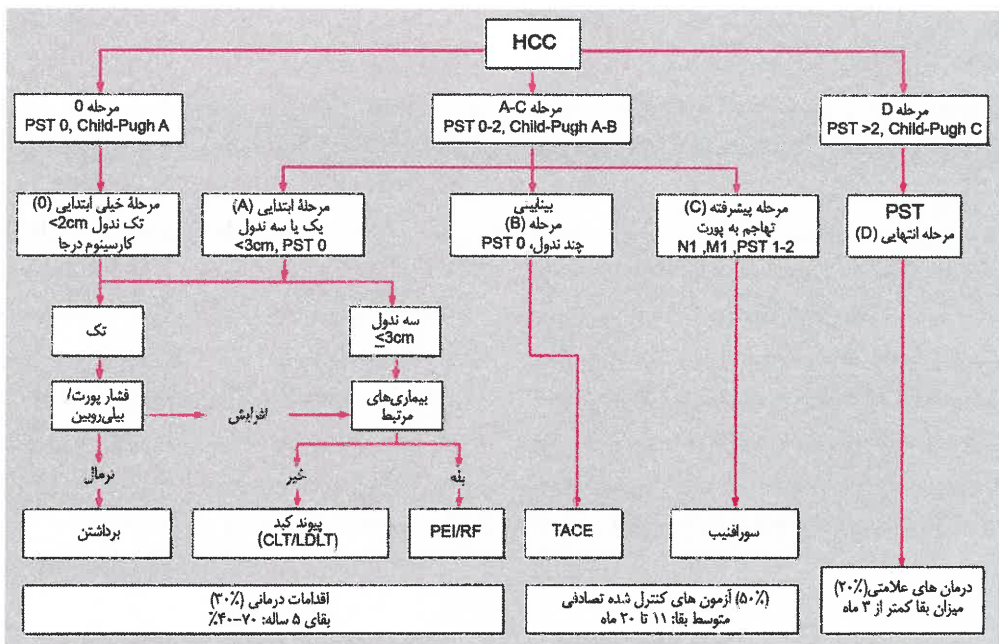
چینی و ژاپنی با درد شکم مراجعه می‌کنند. تورم شکم ممکن است در اثر آسیت ناشی از بیماری زمینه‌ای مزمن کبد و یا ثانویه به یک تومور با گسترش سریع باشد. گاهی نکرور مرکزی یا خونریزی حاد به حفره صفاقی منجر به مرگ می‌شود. در کشورهایی با برنامه‌ی مراقبتی فعال، HCC معمولاً در مراحل زودتر و زمانی که علائم ممکن است فقط ناشی از بیماری زمینه‌ای باشند تشخیص داده می‌شود. زردی معمولاً ناشی از انسداد مجاری داخل کبدی ناشی از بیماری زمینه‌ای کبد است. هماتمز ممکن است ناشی از واریس‌های مری ثانویه به فشارخون بالای پورت باشد. درد استخوانی در ۱۲-۳٪ از بیماران دیده می‌شود ولی بررسی‌های پس از مرگ، نشان‌دهنده وجود متاستاز پاتولوژیک استخوانی تقریباً در ۲۰٪ بیماران هستند. اگر چه، حدود ۲۵ درصد از بیماران ممکن است بدون علامت باشند.

### نشانه‌های فیزیکی

بزرگی کبد شایع‌ترین نشانه فیزیکی است که در ۹۰-۵۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد. بروئی‌های شکمی در ۲۵-۶٪ بیماران سمع می‌شوند و آسیت در ۶۰-۳۰٪ بیماران رخ می‌دهد. آسیت باید تحت بررسی سیتولوژیک قرار گیرد. بزرگی طحال عمده‌تاً مربوط به فشارخون بالای پورت است. کاهش وزن و تحلیل عضلانی به ویژه در تومورهای با رشد سریع یا بزرگ شایع‌اند. تب در ۵۰-۱۰٪ بیماران یافت می‌شود و علت مشخصی ندارد. ممکن است نشانه‌های بیماری مزمن کبدی وجود داشته باشند که شامل زردی، وریدهای شکمی متسع، اریتم کف دست، ژنیکوماستی، آتروفی بیضه‌ها و ادم محیطی می‌شوند. سندرم بود - کیری می‌تواند ناشی از تهاجم HCC به وریدهای کبدی باشد و باید در بیماران دچار آسیت شدید<sup>۱</sup> و کبد بزرگ دردناک به وجود آن شک کرد (فصل ۳۶۵).

### سندرم‌های پارانتوپلاستیک

پارانتوپلاستیک در HCC، اختلالات بیوشیمیایی فاقد عواقب بالینی مرتبط هستند. این سندرم‌ها شامل هایپوگلیسمی (که توسط نارسایی مرحله پایانی کبد نیز ایجاد می‌شود)، اریتروسیتوز، هایپرکلسمی، هیپرکلسترولمی، دیس‌فیبریونوژمی، سندرم کارسینوئید، افزایش گلبولین متصل به تیروکسین، تغییرات در صفات ثانویه جنسی



**شکل ۱-۱۱۱** الگوریتم درمان و طبقه‌بندی مراحل کلینیک کانسر کبد بارسلونا (BCLC).

بیماران با کارسینوم سلول کبدی (HCC) خیلی زودرس (مرحله ۰) کاندید خوبی برای رزکسیون هستند. بیماران با HCC زودرس (مرحله A) کاندید درمان رادیکال (رزکسیون، پیوند کبد [LT]، یا تخریب موضعی از طریق تزریق اتانول از طریق پوست [PEI] یا تخریب با امواج رادیوفرکشنی [RE]) می‌باشند. بیماران با HCC متوسط (مرحله B) از کم‌آمبولیزاسیون شریانی از طریق کاتتر (TACE) سود می‌برند. بیماران با HCC پیشرفته که به صورت وجود تهاجم عروقی ماکروسکوپی، گسترش خارج کبدی، یا علائم مرتبط با سرطان (وضعیت ۱ یا ۲ برنامه گروه همکاری شرقی انکولوژی) تعریف می‌شوند (مرحله C) و از Sorafenib سود می‌برند. بیماران با بیماری مرحله نهایی (مرحله D) درمان علامتی دریافت می‌کنند. برنامه درمانی از یک م حله به مرحله دیگر بر اساس شکستن درمان یا کانترااندیکاسیون‌های یک روش، تغییر خواهد کرد.

CLT: پیوند کبد از جد؛ LDLT: پیوند کبد از دهنده زنده؛ PST: تست وضعیت عملکردی

میکروسکوپی هستند؛ بنابراین مرحله‌بندی کامل معمولاً فقط پس از برداشت جراحی امکان‌پذیر است. بیماری در مرحله III، شامل مخلوطی از تومورها با غدد لنفاوی گرفتار و سالم است. بیماران دارای سرطان مرحله III و غدد لنفاوی درگیر (مثبت) پیش‌آگهی بدی دارند و تعداد کمی از آن‌ها یکسال زنده می‌مانند. پیش‌آگهی مرحله IV، پس از برداشت جراحی یا پیوند کبد بد است و بقای یک ساله نادر است.

**افق‌های جدید** اتفاق نظر در رابطه با مرحله‌بندی، ضروری

کبد؛ De: دزگاماکربوکسی پروترومبین<sup>۱</sup>. CLIP و BCLC در غرب و JIS در ژاپن بیشتر مورد توجه هستند و هر سیستمی خصوصیات خوب خودش را داراست. بهترین پیش‌آگهی، مربوط به مرحله I، تومورهای منفرد با قطر کمتر از ۲ سانتی‌متر بدون تهاجم عروقی است. خصوصیات مربوط به پیش‌آگهی بد عبارت‌اند از آسیت، تهاجم عروقی، زردی، و افزایش سطح آلفا‌فتوپروتئین (AFP). تهاجم عروقی، به طور خاص، اثرات شدیدی بر پیش‌آگهی دارد و ممکن است میکروسکوپی یا ماکروسکوپی (قابل مشاهده در CT اسکن) باشد. اکثر تومورهای بزرگ، دارای تهاجم عروقی

سیستم‌های مرحله‌بندی CLIP و OKUDA برای کارسینوم سلول کبدی

جدول ۴-۱۱۱

طبقه‌بندی CLIP

متغیرها		امتیازها	
		۱	۲
I. تعداد تومور		متعدد	—
جایگزینی کبد توسط تومور (%)		< ۵۰	> ۵۰
II. امتیاز Child-Pugh		A	C
III. سطح آلفا فئوپروتئین (ng/ml)		< ۴۰۰	۴۰۰ ≤
IV. ترومبوز ورید پورت (CT)		خیر	بلی
مراحل CLIP (امتیاز = جمع نمرات): CLIP0 = بدون امتیاز؛ CLIP1 = یک امتیاز؛ CLIP2 = دو امتیاز؛ CLIP3 = ۳ امتیاز			
طبقه‌بندی Okuda			
اندازه تومور <sup>۱</sup>		آلبومین (g/L)	
		بیلی‌روبین (mg/dl)	
		< ۳	≥ ۳
		(-)	(+)
		-	+
		(-)	(+)
		(-)	(+)

مراحل Okuda مرحله ۱ = همه منفی؛ مرحله ۲ = یک یا دو مثبت؛ مرحله ۳ = ۳ یا ۴ مثبت

۱- میزانی از کبد که توسط تومور اشغال شده است.

مخفف: CLTP: برنامه ایتالیایی کانسر کبد

به نظر می‌رسد. این سیستم‌ها به زودی بر مبنای پروتئومیک<sup>۱</sup> مورد تجدید نظر یا تغییر قرار خواهند گرفت.

رویکرد به بیمار:

کارسینوم سلول کبدی

شرح حال و معاینه فیزیکی

شرح حال، در ارزیابی عوامل شایع مستعدکننده، شامل سابقه هپاتیت یا زردی، تزریق خون، یا استفاده از مواد مخدر تزریقی مفید است. شرح حال خانوادگی از HCC یا هپاتیت باید بررسی شود و باید یک شرح حال اجتماعی مفصل شامل شرایط شغلی از نظر مواجهه صنعتی با مواد سرطان‌زای احتمالی و نیز داروهایی مانند هورمون‌های ضدبارداری گرفته شود. معاینه فیزیکی باید شامل ارزیابی علائم و نشانه‌های بیماری زمینه‌ای کبدی مانند زردی، آسیت، ادم محیطی، خال‌های عنکبوتی،

اریتم کف دست و کاهش وزن شود. ارزیابی شکم از نظر اندازه کبد، توده‌ها یا آسیت، ندولاریتی و تندرنس کبد و بزرگی طحال لازم است و همچنین باید وضعیت کلی عملکرد و روانی - اجتماعی مورد ارزیابی قرار گیرد.

آزمون‌های سِرولوژیک

α-فتوپروتئین (AFP)، یک شاخص سرمی تومور در HCC است. با این وجود، این شاخص فقط در نیمی از بیماران ایالات متحده بالا است. تصور می‌شود که AFP-L3<sup>۲</sup> اختصاصی‌تر باشد. آزمون دیگری که به طور گسترده استفاده می‌شود، دز-γ-کربوکسی پروترومین (DCP) است؛ پروتئینی که توسط غباب ویتامین K القا می‌شود (PIVKA-2). این پروتئین، در ۸۰٪ بیماران HCC بالا می‌رود ولی همچنین ممکن است در بیماران دچار کمبود ویتامین K نیز افزایش یافته باشد. این

1- Proteomics

2- lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP

پروتئین همیشه پس از مصرف وارفارین بالا می‌رود. این پروتئین ممکن است تهاجم به ورید پورت را نیز پیش‌بینی کند. AFP-L3 و DCP مورد تأیید FDA آمریکا هستند. بسیاری از آزمون‌های دیگر نیز معرفی شده‌اند (مانند گلیپیکان - ۳)، اما هیچ‌کدام از آنها ویژگی و حساسیت بالاتری ندارند. در بیماری که با یک توده جدید کبدی یا سایر نشانگرهای عدم جبران کبدی اخیر مراجعه می‌کند، آنتی‌ژن کارسینوما‌میروزیک (CEA)، ویتامین B<sub>12</sub>، AFP، فریتین، PIVKA-2، و آنتی‌بادی ضد میتوکندریایی باید اندازه‌گیری شود و آزمون‌های استاندارد عملکرد کبدی شامل زمان پروترومبین (PT)، زمان نسبی ترومبلاستین (PTT)، آلبومین، ترانس آمینازها، گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز، و آلکالین فسفاتاز انجام گیرند. گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز و آلکالین فسفاتاز ممکن است خصوصاً در ۵۰٪ بیماران HCC که سطح پایین AFP دارند، مهم باشد. کاهش تعداد پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید خون، ممکن است نشانه فشارخون بالای پورت و پرکاری طحال<sup>۲</sup> همراه با آن باشد. باید سرولوژی هیپاتیت A، B و C انجام شود. در صورت مثبت بودن سرولوژی HBV یا HCV، اندازه‌گیری کمی HBV DNA یا HCV RNA لازم است.

**افق‌های جدید** شاخص‌های زیستی جدیدتری در دست بررسی هستند، به ویژه تعیین پروفایل ژنومیک بافتی و سرمی. بیومارکرهای پلاسمایی جدیدتر شامل گلیپیکان ۳، استئوپوننتین، فاکتور رشد شبه انسولینی ۱، و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی هستند. به هر حال آنها هنوز در روند اعتبار سنجی هستند. علاوه بر این وجود کیت‌هایی برای جداسازی سلول‌های تومورال در گردش سبب شده که بتوان پروفایل مولکولی HCCها را بدون نیاز به بیوپسی بافتی طبقه‌بندی کرد.

### رادیولوژی

اولتراسونوگرافی کبد، یک روش غربالگری عالی است. دو خصوصیت غیر طبیعی عروقی، عبارت‌اند از پرعروق بودن توده تومور (بیدایش عروق جدید یا شریان‌های

غیرطبیعی تغذیه‌کننده تومور) و ترومبوز ناشی از تهاجم تومور به وریدهای پورت که از جهات دیگر سالم هستند. برای تعیین اندازه و وسعت تومور و وجود تهاجم به ورید پورت به طور درست، باید CT اسکن ماریجی / سه مرحله‌ای شکم و لگن با تکنیک تزریق سریع ماده حاجب انجام شود تا ضایعات عروقی نیپیک HCC تشخیص داده شود. تهاجم به ورید پورت، به طور طبیعی به صورت انسداد و اتساع عروق تشخیص داده می‌شود. CT اسکن از قفسه سینه برای رد متاستاز مورد استفاده قرار می‌گیرد. MRI (به خصوص با مواد حاجب جدید) می‌تواند اطلاعاتی با ذکر جزئیات فراهم کند. اتیودول<sup>۳</sup> (Lipiodol) یک امولوسیون روغن اتیودیول<sup>۴</sup> است که توسط تومورهای کبد به دام می‌افتد و می‌توان آن را با تزریق به شریان کبدی (۱۵-۵۰ mL) برای انجام CT اسکن یک هفته بعد وارد بدن کرد. تزریق اتیودول قبل از بیوپسی بسیار کمک کننده است زیرا پیدا کردن آن در نمونه بافت بیوپسی شده ثابت می‌کند که از توده مشکوک به درستی نمونه‌برداری شده است. یک مقایسه آینده‌نگر بین CT اسکن سه فاز، MRI با ماده حاجب گادولینیوم، اولتراسوند، و توموگرافی با گسیل پوزیترون فلوروداکسی گلوکز (FDG-PET)، نشان‌دهنده نتایج مشابه CT، MRI و اولتراسوند بود؛ تصویربرداری با PET، به نظر می‌رسد که فقط در ریز گروهی از بیماران HCC مثبت باشد. CT شکمی در مقابل MRI/CT از توقف تنفس منفرد سریع‌تری استفاده می‌کند، پیچیدگی کمتری دارد، و به همکاری بیمار کمتر نیاز دارد. MRI نیاز به معاینه بیشتری دارد و آسیب می‌تواند در آن آرتیفکت ایجاد کند ولی MRI در تشخیص ندول‌های دیسپلاستیک یا رژنراتیو از HCC توانا تر است. کرایتریهایی تصویربرداری برای HCC ایجاد شده‌اند که نیاز به اثبات با بیوپسی ندارند چرا که آنها بیش از ۹۰٪ اختصاصیت دارند. این کرایتریا شامل ندول‌هایی بیش از ۱ Cm با افزایش وضوح شریانی و شسته شدن وریدهای پورت و برای تومورهای کوچک، سرعت رشد مشخص در دو اسکن که در فاصله کمتر از ۶ ماه انجام شود هستند.

1- glypican-3

2- hypersplenism

3- ethiodol

4- ethiodized

HCC شامل بیان CD44, EpCAM و CD90, مشخص شده‌اند که ممکن است اساس اهداف استراتژی‌های درمانی بر پایه سلول‌های بنیادی را شکل دهند.

### غربالگری جمعیت‌های پرخطر

دو هدف برای غربالگری بیماران که در خطر ابتلا به HCC هستند مثل بیماران سیروتیک وجود دارد. اولین هدف یافتن تومورهای کوچکی است که ذاتاً توسط فرایند تخریبی قابل درمان هستند. دومین هدف بالا بردن بقا در مقایسه با بیماران است که بیماری آنها توسط غربالگری تشخیص داده نشده است. شواهد تایوان نشان دهنده وجود سودمندی در بقای جمعیتی که از بین بیماران HBV مثبت تحت غربالگری قرار گرفته‌اند، بوده است و سایر شواهد اثر بخشی غربالگری را در تشخیص HCV نشان داده است. مطالعات آینده‌نگر در گروه‌های جمعیتی پرخطر، نشان داده‌اند که اولتراسوند از افزایش AFP به تنهایی، حساس‌تر است. اگر چه اکثر پزشکان هر دو آزمایش را به فاصله ۶ ماه برای ناقلین HBV و HCV در خواست می‌کنند، علی‌الخصوص اگر سیروز وجود داشته باشد یا تست‌های عملکرد کبدی بدتر شده باشند. یک مطالعه بر روی بیماران سیروزی در ایتالیا، نشان‌دهنده بروز سالانه سه درصدی HCC بود ولی افزایشی در میزان تشخیص تومورهای بالقوه قابل درمان توسط روش‌های غربالگری شدید مشاهده نشد. راهکارهای پیشگیرانه شامل واکسیناسیون جهانی علیه ویروس‌های هپاتیت، احتمالاً مؤثرتر از غربالگری است. علی‌رغم فقدان دستورالعمل‌های رسمی، اکثر پزشکان در زمان پیگیری بیماران پرخطر (ناقلین HBV، سیروز HCV، سابقه خانوادگی HCC) هر ۶ ماه سطح AFP را کنترل می‌کنند و سونوگرافی (ارزان و در دسترس حتی در کشورهای فقیر) یا CT (حساس‌تر به‌خصوص در بیماران خیلی چاق، ولی گران‌تر) را انجام می‌دهند.

**روند فعلی** آنالیزهای هزینه - فایده، هنوز متقاعدکننده نیست. اگر چه غربالگری منطقی به نظر می‌رسد با این حال مطالعات انجام گرفته در مناطقی با نرخ بالای ناقلین HBV،

اگرچه پانولوژی نمونه خارج شده پس از پیوند کبد برای HCC نشان می‌دهد که تقریباً ۲۰٪ بیماران که بدون بیوسپی تشخیص داده شده‌اند در واقع توموری نداشته‌اند.

**افق‌های جدید** تغییر واسکولاریته تومور که پیامد درمان‌های هدفمند ملکولی است، پایه و اساس تکنیک‌های جدیدتر تصویربرداری از جمله سونوگرافی تقویت شده با ماده حاجب [CEUS] و MRI دینامیک است.

### تشخیص آسیب‌شناسی

تأیید بافت‌شناسی وجود HCC، از طریق بیوسپی با سوزن ضخیم<sup>۱</sup> کبد از توده کبدی، تحت هدایت اولتراسوند و نیز بیوسپی تصادفی از کبد زیر آن به اثبات می‌رسد. خطر خونریزی در مقایسه با تومورهای دیگر بالاتر است زیرا (۱) تومورها پرعروق هستند، و (۲) بیماران اغلب ترومبوسیتونی و کاهش عوامل انعقادی مرتبط با کبد را دارند. آسیب خطر خونریزی را باز هم افزایش می‌دهد. ردیابی تومور یک مشکل ناشایع بوده است. آسپیراسیون با سوزن باریک<sup>۲</sup> (FNA)، می‌تواند مواد کافی را برای تشخیص سرطان فراهم کند ولی بیوسپی‌های با سوزن ضخیم ترجیح داده می‌شوند. ساختار بافتی اجازه افتراق بین HCC و آدنوکارسینوم را می‌دهد. می‌توان از رویکردهای لاپاراسکوپی نیز استفاده کرد. در بیمارانی که شک به درگیری ورید پورت وجود دارد، ممکن است بیوسپی با سوزن ضخیم از ورید پورت به طور بی‌خطر انجام شود. در صورت مثبت بودن نتیجه، پیوند کبد برای درمان HCC رد می‌شود.

**افق‌های جدید** مطالعه ایمونوهیستوشیمیایی تبدیل به جریان اصلی شده است. گروه‌بندی پروتئوسیک براساس پروتئین‌های مسیر پیام‌رسانی رشد و استراتژی‌های تعیین ژنوتایپ شامل امتیاز بروفایل ۵ ژن مهم از نظر بیش‌آگهی، تعریف شده‌اند. به علاوه، تعیین بروفایل ملکولی کبد، شواهد مربوط به نقش سیروز در عود یا ایجاد HCC پس از رزکسیون اولیه را فراهم آورده است. علاوه بر این خصوصیات سلول‌های بنیادی

مزیتی را برای غربالگری از نظر بقا نشان داده‌اند که حاصل تشخیص در مراحل زودرس تر بوده است. انجام یک کارآزمایی بالینی مشخص بر روی غربالگری نامحتمل است، به دلیل مشکلاتی که در گرفتن رضایت برای بیمارانی که تحت غربالگری قرار نمی‌گیرند، وجود دارد. به نظر می‌رسد که گاماگلو تامیل ترانس پپتیداز برای تشخیص تومورهای کوچک مفید باشد.

### پیشگیری

استراتژی‌های پیشگیرانه فقط زمانی قابل برنامه‌ریزی هستند که علت کانسر شناخته شده باشد یا به شدت به علتی مشکوک باشیم. این مسئله در تعداد کمی از کانسرهایی انسانی حقیقت دارد مثل سبگار و سرطان ریه، ویروس پاپیلوما و سرطان سرویکس رحم، سیروز به هر دلیلی یا آلودگی غذایی با آفلاتوکسین B<sub>1</sub> برای HCC. آفلاتوکسین B<sub>1</sub> یکی از مستعدترین کارسینوژن‌های شیمیایی شناخته شده است و توسط قارچ آسپرژیلوس که در بادام‌زمینی و برنج زمانی که در آب و هوای گرم و مرطوب نگهداری شوند، تولید می‌شود. استراتژی مشخص و بارز نگهداری این مواد غذایی در یخچال و رهبری برنامه‌های نظارتی جهت بررسی میزان آفلاتوکسین B<sub>1</sub> در آمریکاست که این اقدام معمولاً در آسیا انجام نمی‌پذیرد. HBV به‌طور شایع در آسیا (به‌جز ژاپن) از مادر به جنین منتقل می‌شود و برنامه‌های واکسیناسیون HBV در نوزادان منجر به کاهش بارزی در HBV بزرگسالی و در نتیجه میزان HCC پیش‌بینی شده، شده است. میلیون‌ها حامل HBV و HCV (۴ میلیون نفر مبتلا به HCV در ایالات متحده آمریکا) هنوز آلوده‌اند. پیشگیری شیمیایی بر پایه آنالوگ نوکلئوزیدی (entecavir) HCC ناشی از HBV در ژاپن باعث کاهش ۵ برابری بروز HCC در بیماران سیروتیک در طی ۵ سال شده است ولی این کاهش در بیماران غیر سیروتیک HBV مثبت، دیده نشده است. درمان‌های موثرتر و قوی‌تر HCV احتمال پیشگیری از HCC ناشی از HCV را در آینده نوید می‌دهد.

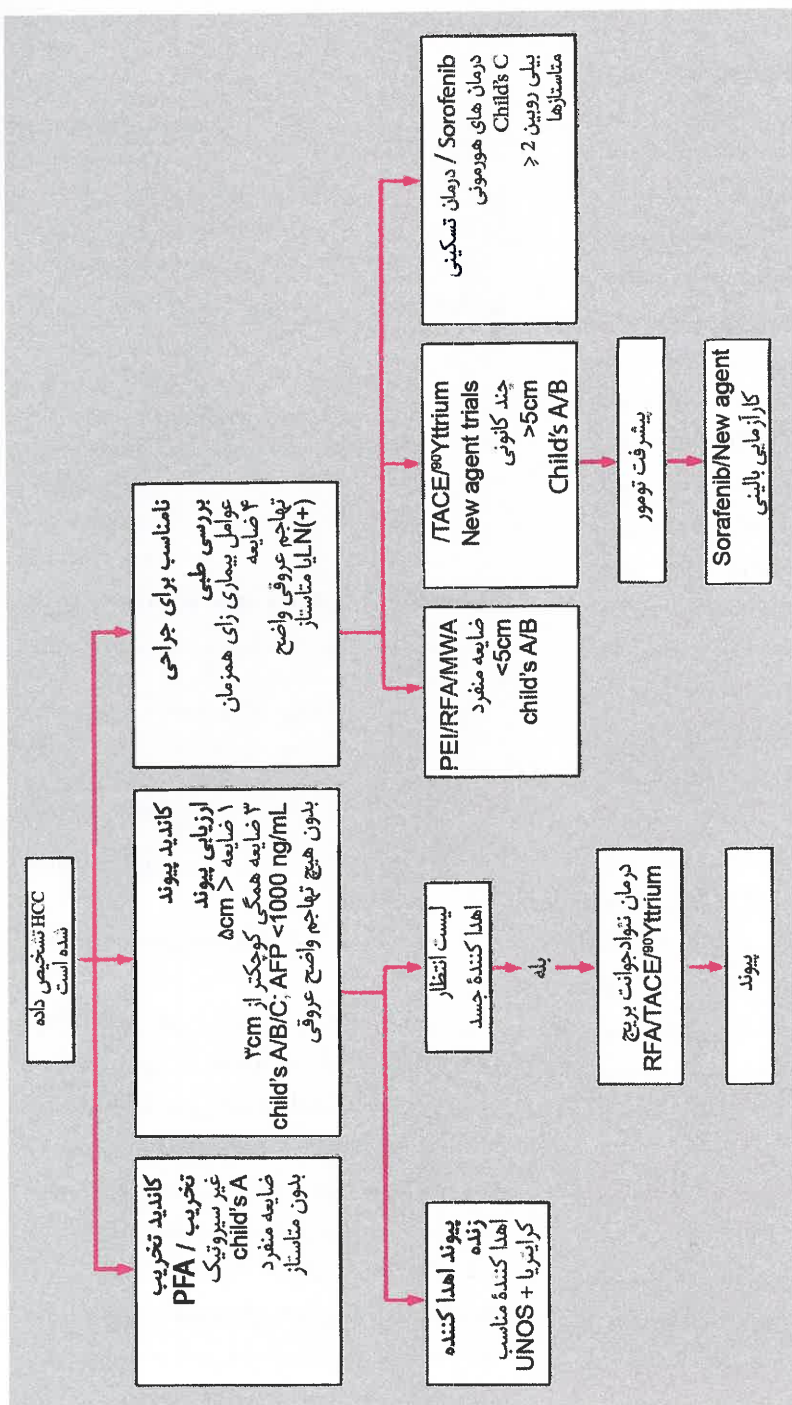
### درمان کارسینوم سلول کبدی

اکثر بیماران HCC، دو بیماری کبدی دارند، سیروز و

HCC. هر یک از این دو بیماری، یک علت مستقل مرگ است. وجود سیروز معمولاً محدودیت‌هایی را برای برداشت جراحی، درمان‌های تخریبی، و شیمی‌درمانی ایجاد می‌کند. بنابراین، برنامه‌ریزی برای ارزیابی و درمان بیماران باید شدت بیماری غیربدخیم کبد را در نظر بگیرد. گزینه‌های درمان بالینی HCC می‌تواند پیچیده باشد (شکل ۲-۱۱۱، جدول ۵-۱۱۱ و جدول ۶-۱۱۱). سیر طبیعی HCC بسیار متغیر است. میانگین بقای بیمارانی که با تومور پیشرفته مراجعه می‌کنند (تهاجم عروقی، علائم، گسترش خارج کبدی)، با یا بدون درمان تقریباً ۴ ماه است. تفسیر نتایج درمان در مقالات، دشوار است. به دلیل اثرات سوء بیماری زمینه‌ای کبد بر روی بقا، میزان بقا، همیشه شاخصی برای کارایی درمان نیست. یک گروه چند تخصصی شامل یک متخصص بیماری کبد، رادیولوژیست مداخله‌گر، انکولوژیست جراحی، جراح پیوند، جراح رزکسیون و انکولوژیست مدیکال در درمان جامع بیماران HCC مهم است.

### مراحل I و II TNM برای HCC

تومورهای با مرحله پایین را می‌توان به‌طور موفقیت‌آمیزی توسط تکنیک‌های متعدد از جمله برداشت جراحی، تخریب موضعی (گرمایی، رادیوفرکوئنتی [RFA] یا تخریب میکروویو [MWA])، و تزریق‌های موضعی درمان نمود (جدول ۶-۱۱۱). از آنجایی که اکثر بیماران HCC از یک نقص زمینه‌ای در کبد سیروزی رنج می‌برند، در خطر ابتلا به تومورهای متعدد اولیه کبد قرار دارند. بسیاری از آن‌ها همچنین بیماری زمینه‌ای کبدی قابل توجهی دارند و ممکن است نتوانند جراحی همراه با خارج کردن بخش عمده پارانیشیم کبد را تحمل کنند. شاید بتوان آن‌ها را کاندید پیوند اورتوتوپیک کبد (OLT) قرار داد. پیوند از خویشاوندان زنده، روز به روز محبوبیت بیشتری می‌یابد، که این امر منجر به عدم انتظار برای پیوند شده است. یک اصل مهم در درمان HCC مرحله اولیه (early) در شرایط غیر پیوند، استفاده از درمان‌های همراه با حفظ کبد و تمرکز بر



شکل ۱۱۱-۲ الگوریتم درمان کارسینوم سلول کبدی (HCC).

ارزیابی بالینی اولیه با هدف ارزیابی وسعت تومور و عملکرد زمینهای کبد که توسط سیروز دچار مشکل شده است، انجام می شود. بیماران به این گروه ها تقسیم می شوند؛ دارای بیماری قابل برداشت یا بیماری غیر قابل برداشت یا کاندید پیوند.

ASP: آلفا فیتوپروتئین؛ LN: گره لنفی؛ MWA: تخریب با میکروویو؛ OLTX: پیوند کبد اورتو تپیک؛ PEI: تزریق اتانول از طریق پوست؛ RFA: تخریب رادیوفرکوتنس؛ TACE: آمبولیزاسیون شیمیایی شریانی از طریق کاتتر؛ UNOS: شبکه یکپارچه اشتراک عضو؛ Child's A/B/C به طبقه بندی Child-Pugh برای نارسایی کبد اشاره دارد.

## جدول ۵-۱۱۱ گزینه‌های درمانی کارسینوم سلول کبدی

جراحی
زرکسیون پیوند کبد
درمان‌های تخریبی موضعی
سرماجراحی (Cryosurgery) تخریب با رادیوفرکوتئسی (RFA) تزریق اتانول از طریق پوست (PEI) تخریب با میکروویو (MWA)
درمان‌های منطقه‌ای: درمان با کاتترگذاری از طریق شریان کبدی
شیمی‌درمانی ترانس‌آرتریال آمبولیزاسیون ترانس‌آرتریال آمبولیزاسیون شیمیایی ترانس‌آرتریال وارد ساختن دانه‌های آغشته به دارو به صورت ترانس‌آرتریال رادیونرایی‌های ترانس‌آرتریال: <sup>90</sup> Yttrium microspheres <sup>131</sup> Iodine-Ethiodol رادیاسیون پرتو پروتون رادیاسیون مطابق با پرتو خارجی و درمان رادیاسیون تعدیل شده از نظر شدت درمان‌های سیستمیک درمان‌های هدفمند ملکولی (سورافنیب و غیره) شیمی‌درمانی ایمونو تریایی هورمون درمانی + کنترل رشد درمان‌های حمایتی

درمان توأم تومور و سیروز است.

### برداشت جراحی خطر هپاتکتومی ماژور، زیاد

است (مرگ و میر ۱۰-۵٪) و علت آن، بیماری زمینه‌ای کبد و امکان نارسایی کبد می‌باشد، اما این روش در برخی موارد، قابل قبول است و به میزان زیادی وابسته به تجربه جراح است. ریسک در مراکز پر حجم کمتر است. گاهی می‌توان پیش از عمل ورید پورت را بست تا لوب درگیر HCC دچار آتروفی و بخش‌های غیر درگیر کبد، دچار هیپرتروفی جبرانی شوند و بتوان به طور بی‌خطر جراحی برداشت تومور را انجام داد. اولتراسوند در زمان جراحی، برای برنامه‌ریزی رویکرد جراحی مفید است. سونوگرافی می‌تواند نزدیکی ساختارهای عروقی عمده‌ای را که ممکن است جراح

طی جراحی با آنها مواجه شود، نشان دهد. در بیماران سیروزی، هرگونه جراحی عمده کبد می‌تواند منجر به نارسایی کبد شود. طبقه‌بندی Child-Pugh برای نارسایی کبد به طور قابل اعتمادی می‌تواند میزان تحمل جراحی کبد را پیش‌بینی کند و فقط بیماران گروه Child A باید برای برداشت جراحی مد نظر قرار گیرند. بیماران گروه‌های Child B,C با HCC مرحله I و II، باید در صورت امکان تحت OLTX قرار گیرند. این مطلب در مورد بیماران دچار آسیت یا شرح حال اخیر از خونریزی واریسی نیز صدق می‌کند. اگرچه برداشت باز جراحی قابل‌اتکاترین روش است، برداشت لاپاراسکوپیک با استفاده از MWA, RFA یا تزریق پوستی اتانول (PEI) ممکن است به بیمار کمک بیشتری نماید. مقایسه کافی بین این تکنیک‌های مختلف به عمل نیامده است و انتخاب درمان، معمولاً مبتنی بر مهارت جراح است. به هر حال RFA نسبت به PEI در القای نکروز در تومورهای به اندازه کمتر از ۳cm ارجحیت دارد و تصور می‌شود ارزش مساوی با برداشتن باز دارد و به این صورت خط اول درمان این تومورهای کوچک است. با افزایش سایز تومورها بیش از ۳ سانتی‌متر علی‌الخصوص در اندازه‌های  $\geq 5$  سانتی‌متر، تأثیر نکروز القا شده توسط RFA کاهش می‌یابد. ترکیب آمبولیزاسیون شیمیایی شریانی از طریق کاتتر (TACE) با RFA اثرات بیشتری نسبت به TACE به تنهایی در کارآزمایی آینده‌نگر تصادفی نشان داده است. اگر چه تهاجم عروقی یک عامل برجسته پیش‌بینی کننده منفی می‌باشد، تهاجم عروقی میکروواسکولار در تومورهای کوچک به نظر نمی‌رسد عامل منفی باشد.

### راهکارهای تخریب موضعی تخریب با امواج

رادیوفرکوتئسی (RFA)، از گرما برای تخریب تومور استفاده می‌کند. حداکثر اندازه پرتوها، امکان یک منطقه نکروز به اندازه ۷ سانتی‌متر را فراهم می‌کند که برای یک تومور ۳ تا ۴ سانتی‌متری کافی است. گرمادرمانی، سلول‌ها را در داخل منطقه نکروز می‌کشد. درمان تومورهای مجاور پایک‌های اصلی پورت، می‌تواند منجر

جدول ۶-۱۱۱ بعضی از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده در مورد کارسینوم سلول کبدی که شامل استفاده از آمبولیزاسیون شیمیایی شریانی از طریق کبد (TACE) می‌شوند

Author	Year	Agents 1	Agents 2	Survival Effect
Kawai	1992	Doxorubicin + Embo	Embo	No
Chang	1994	Cisplatin + Embo	Embo	No
Hatanaka	1995	Cisplatin, doxorubicin, + Embo	Same + Lipiodol	No
Uchino	1993	Cisplatin, doxorubicin, + oral FU	Same + Tamoxifen	No
Lin	1988	Embo	Embo + IV FU	No
Yoshikawa	1994	Epirubicin + Ethiodol	Epirubicin	No
Pelletier	1990	Doxorubicin + Gelfoam	None	No
Trinchet	1995	Cisplatin + Gelfoam	None	No
Bruix	1998	Coils + Gelfoam	None	No
Pelletier	1998	Cisplatin + Ethiodol	None	No
Trinchet	1995	Cisplatin + Gelfoam	None	No
Lo	2002	Cisplatin + Ethiodol	None	Yes
Llovet	2002	Doxorubicin + Ethiodol	None	Yes

Embo: آمبولیزاسیون

FU: S-Fluorouracil

حداکثر اندازه تومور که به طور قابل اعتمادی قابل درمان است (حتی با تزریق‌های متعدد)، ۳ سانتی‌متر می‌باشد.

**روند فعلی** رزکسیون و RFA با نتایج مشابهی همراه بوده‌اند. اگر چه تفاوتی بین علل و استراتژی‌های پیشگیرانه مورد نیاز برای پیشگیری از عود زود هنگام در مقابل عود دیر هنگام تومورها بعد از برداشتن آنها قائل شده‌اند. عود زود هنگام به فاکتورهای تهاجمی تومور خصوصاً تهاجم میکروواسکولار تومور با افزایش ترانس آمیناز مرتبط است. در حالی که عود دیر هنگام با سیروز و فاکتور هپاتیت‌های ویروسی و بنابراین ایجاد تومورهای جدید مربوط است. بخش درمان ادجوانت بر اساس ویروس در زیر را مطالعه نمایید.

**پیوند کبد (OLT)** یک گزینه قابل انجام برای تومورهای مرحله I و II در زمینه سیروز، OLTX است که میزان بقا تقریباً به اندازه موارد غیر سرطانی

به آسیب و انسداد مجاری صفراوی شود. این مسئله، محل تومورهایی را که از نظر آناتومیک برای این روش مناسب هستند را محدود می‌کند. RFA را می‌توان از طریق پوستی و تحت هدایت CT یا اولتراسوند، و یا در زمان لاپاراسکوپی و تحت هدایت اولتراسوند انجام داد.

**درمان با تزریق موضعی** داروهای بسیاری برای تزریق موضعی به تومور مورد استفاده قرار گرفته‌اند که شایع‌ترین آن‌ها، اتانول (PEI) است. توده نسبتاً نرم HCC که در داخل کبد سیروتیک سفت قرار گرفته است، امکان تزریق حجم‌های زیاد اتانول را به داخل تومور فراهم می‌کند؛ بدون آن که اتانول به داخل پارانشیم کبد انتشار یابد یا به بیرون از کبد نشت نماید. PEI موجب تخریب مستقیم سلول‌های سرطانی می‌شود ولی برای سلول‌های سرطانی انتخابی نیست و سلول‌های سالم مجاور را نیز تخریب می‌کند. معمولاً برعکس RFA که یک تزریق انجام می‌شود، نیاز به تزریق‌های متعدد (به طور میانگین سه بار) است.

است. OLTx در بیماران با یک ضایعه منفرد با قطر کمتر یا مساوی ۵ سانتی متر یا سه یا تعداد کمتری ندول که هر یک سه سانتی متر یا کمتر قطر داشته باشند (معیارهای Milan)، منجر به بقای عالی و عاری از تومور می شود (۷۰٪ یا بیشتر در ظرف ۵ سال). در HCC پیشرفته، OLTx انجام نمی شود زیرا میزان عود تومور بالاست. سیستم امتیازدهی برای OLTx، در گذشته منجر به در انتظار ماندن بیش از حد بیماران HCC برای OLTx می شد و گاهی در این زمان که بیماران منتظر کبد اهدایی بودند، تومورها بسیار گسترش پیدا می کردند و دیگر انجام OLTx امکان پذیر نبود. از انواع درمان ها به عنوان «پلی» به سمت OLTx استفاده شده است، از جمله RFA، TACE و رادیو آمبولیزاسیون - ۹۰۷ و شریان کبدی. این درمان های پیش از پیوند، به بیماران اجازه می دهند که مدت بیشتری در لیست انتظار باقی بمانند و در نتیجه احتمال انجام پیوند را بالا می برند. چرا که آنها می توانند تومور را در حد ثابتی نگه دارند و از رشد آن تا زمانی که دهنده کبد پیدا شود جلوگیری کنند. مشخص نیست آیا این موضوع منجر به بقای بیشتر پس از پیوند می شود یا خیر. به علاوه، روشن نیست آیا بیمارانی که پیش از جراحی تحت درمان برای تومور(های) خود قرار گرفته اند، از میزان عودی که براساس وضعیت تومور در زمان جراحی پیوند پیش بینی می شود (یعنی، پس از تخریب موضعی) پیروی می کنند، یا اینکه از پارامترهای تومور پیش از چنین درمانی تبعیت می کنند. سیستم امتیازدهی شبکه یکپارچه اشتراک عضو (UNOS) که بیماران را پیش از انجام OLTx امتیازبندی می کند، امروزه نمرات اضافی را برای بیماران دچار HCC منظور می کند. موفقیت برنامه های پیوند کبد از فرد زنده خویشاوند، هم چنین منجر به دریافت زودتر پیوند در بیماران مبتلا به HCC می شود، بخصوص برای بیمارانی که تومورهای بزرگتری دارند.

**روند فعلی** معیارهای پیشرفته برای HCC های بزرگتر، مثل کراتیریای دانشگاه کالیفورنیا،

سان فرانسیسکو (VCSF)، مقبولیت بیشتری از معیارهای Milan در مناطق مختلف UNOS برای OLTx دارند و با میزان بقای طولانی تر و رضایت بخش تری در مقایسه با نتایج کراتیریای Milan همراه هستند. (معیارهای Milan: یک ضایعه زیر ۵ سانتی متر یا ۳ ضایعه که هر کدام کمتر از ۳ سانتی متر باشد. معیارهای UCSF: ضایعه منفرد کمتر یا مساوی ۶/۵ سانتی متر یا ۲ ضایعه کمتر یا مساوی ۴/۵ سانتی متر با قطر کلی کمتر یا مساوی ۸ سانتی متر؛ که میزان بقای یک ساله ۹۰٪ و بقای ۵ ساله ۷۵٪ دارد). علاوه بر این، کاهش مرحله HCC هایی که از نظر کراتیریای Milan برای درمان مدیکال (TACE) خیلی بزرگ هستند، به طور گسترده ای به عنوان یک درمان مورد قبول قبل از OLTx شناخته شده است، با نتایج مشابه با بیمارانی که به طور اولیه در کراتیریای Milan بوده اند.

بیمارانی که در این کراتیریا با سطوح AFP بیشتر از ۱۰۰۰ ng/mL هستند، استثنائاً میزان عود بالایی بعد از OLTx همچنین استفاده از OLTx نجات دهنده<sup>۱</sup> بعد از عود HCC بعد از جراحی، نتایج ضد و نقیضی را ایجاد کرده است. کوچک کردن ارگان ها همراه با پیشرفت هایی که در زمینه جراحی و رزکسیون امن رخ داده منجر به افزایش استفاده از رزکسیون برای بیمارانی که عملکرد کبدی خوبی دارند شده است.

**درمان مکمل** نقش شیمی درمانی مکمل<sup>۲</sup> پس از برداشت جراحی یا OLTx، هنوز روشن نشده است. هیچ مزیت مشخصی از نظر میزان بقای بدون بیماری یا بقای کلی در هیچ یک از دو روش درمان های مکمل و نو مکمل<sup>۳</sup> مشاهده نشده است. اگرچه یک متاآنالیز از کارآزمایی های متعدد، بهبودی قابل ملاحظه ای را از نظر میزان بقای بدون بیماری یا بقای کلی نشان داده است. آنالیز کارآزمایی های شیمی درمانی سیستمیک مکمل پس از جراحی، بهبودی در میزان بقای بدون بیماری یا بقای کلی را نشان نداد، ولی مطالعات

1- Salvage OLTx  
3- neoadjuvant

2- adjuvant chemotherapy

می‌دهد تا خود را در مطالعات تصویربرداری ظاهر کند و از OLTx غیر ضروری، جلوگیری شود. پیش‌آگهی تومورهای مرحله IV بد است و هیچ‌گونه درمان جراحی توصیه نمی‌شود.

**شیمی‌درمانی سیستمیک** - تعداد زیادی از مطالعات بالینی شاهددار و غیرشاهددار، در مورد اکثر گروه‌های عمده شیمی‌درمانی سرطان انجام شده‌اند. هیچ داروی منفرد یا ترکیبی از داروها که به طور سیستمیک تجویز می‌شوند، به طور قابل تکراری حتی منجر به پاسخ ۲۵ درصدی یا اثر مفیدی بر میزان بقا نمی‌شود.

**شیمی‌درمانی منطقه‌ای** - برخلاف نتایج ناامیدکننده شیمی‌درمانی سیستمیک، تعدادی از داروهایی که از طریق شریان کبدی تزریق می‌شوند علیه HCC محدود به کبد مؤثرند (جدول ۶-۱۱۱). دو کارآزمایی شاهددار تصادفی شده، نشان‌دهنده تأثیر مثبت TACE بر بقا در زیر گروهی انتخابی از بیماران بودند. یک گروه از دوکسوروبیسین<sup>۲</sup> و گروه دیگر از سیس‌پلاتین<sup>۳</sup> استفاده کرد. علی‌رغم این حقیقت که افزایش استخراج کبدی شیمی‌درمانی فقط در تعداد بسیار اندکی از داروها نشان داده شده است، بعضی داروها مانند سیس‌پلاتین، دوکسوروبیسین، میتومایسین C<sup>۴</sup>، و احتمالاً نتوکارزینوستاتین<sup>۵</sup> به صورت تجویز منطقه‌ای، پاسخ‌های عینی قابل توجهی ایجاد می‌کنند. داده‌های اندکی در مورد انفوزیون مداوم دارو به شریان کبدی برای درمان HCC وجود دارد، اگرچه مطالعات مقدماتی با سیس‌پلاتین، نتایج امیدوارکننده‌ای در پی داشته‌اند. از آنجا که گزارش‌ها معمولاً پاسخ یا میزان بقا را براساس مرحله‌بندی TNM طبقه‌بندی نمی‌کنند، اطلاع از ارتباط پیش‌آگهی طولانی‌مدت با میزان گسترده‌ی تومور دشوار است. اکثر مطالعات مربوط به شیمی‌درمانی منطقه‌ای شریان

منفردی بر روی TACE و داروی نومکملی به نام I-ethiodol<sup>۱۳۱</sup>، نشان‌دهنده افزایش بقا پس از برداشت جراحی بودند.

درمان‌های ضد ویروسی به جای درمان‌های ضد سرطان در کاهش عود پس از رزکسیون تومور در موقعیت‌های درمان مکمل بعد از رزکسیون موفق بوده است. آنالوگ‌های نوکئوزید در HCCهای ناشی از HBV و peg-interferon همراه با ریباویرین برای HCC ناشی از HCV، در کاهش میزان عود مؤثر بوده‌اند.

**روند فعلی** یک کارآزمایی مکمل بزرگ با هدف بررسی رزکسیون و پیوند، با یابدون سورافنیب در دست انجام است. (پایین را ببینند). موفقیت درمان‌های ویروسی در کاهش عود HCC بعد از رزکسیون، جزئی از تمرکز گسترده بر ریز محیط<sup>۱</sup> تومور (استروما، عروق خونی، سلول‌های التهابی و سائتوکاین‌ها) به عنوان مدیاتورهای پیشرفت HCC و به اهداف درمان‌های جدید است.

### مراحل III و IV TNM برای HCC

گزینه‌های جراحی کمتری برای تومورهای مرحله III که ساختارهای عروقی عمده را درگیر کرده‌اند وجود دارند. در بیماران فاقد سیروز، انجام هیپاتکتومی عمده آسان است اگرچه پیش‌آگهی بد است. در بیماران با سیروز Child A برداشت جراحی می‌تواند صورت گیرد، ولی لوبکتومی با مرگ‌ومیر و عوارض قابل ملاحظه‌ای همراه می‌باشد و پیش‌آگهی طولانی‌مدت بد است. با این حال، درصد کمی از بیماران بقای طولانی‌مدتی خواهند داشت و همین مسئله، عاقلانه بودن تلاش برای برداشت جراحی (در صورت امکان) را نشان می‌دهد. بدلیل ماهیت پیشرفته این تومورها، حتی برداشت موفقیت‌آمیز می‌تواند با عود سریع همراه باشد. این بیماران به دلیل بالا بودن میزان عود تومور کاندید پیوند کبد نیستند مگر این که ابتدا بتوان مرحله تومورهای آن‌ها را با درمان نومکمل پایین آورد. کاهش اندازه تومور اولیه ابعاد جراحی را کاهش می‌دهد و تأخیر در جراحی، به بیماری خارج کبدی امکان

1- microenvironment

2- doxorubicin

3- cisplatin

4- mitomycin

5- neocarcinostatin

نشان داد. (جدول ۶-۱۱۱). به هر حال بهبود کیفیت زندگی یک هدف صحیح در درمان منطقه‌ای است. دانه‌های حاوی دارو که دوکسوروبیسین (DEB-TACE) در آنها استفاده می‌شود ادعا شده است که بقای مساوی با سمیت کمتری را ایجاد می‌کنند، ولی این استراتژی در یک آزمون تصادفی آزمایش نشده است.

**مهارکننده‌های کیناز** در دو کارآزمایی تصادفی بهبود بقا در استفاده از مهارکننده مولتی کیناز خوراکی sorafenib (Nexavar) در مقایسه با دارونما مشاهده شده است. این دارو، دو مسیر را مورد هدف قرار می‌دهد: مسیر میتوزنیک Raf و مسیر اندوتلیال و اسکولونز گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR) به هر حال پاسخ توموری قابل اغماض می‌باشد و بقا در طرف درمانی در آسیایی‌ها کمتر از طرف دارونما در آزمون غربی‌هاست (جدول ۷-۱۱۱) Sorafenib سمیت قابل توجهی دارد و ۴۰-۳۰٪ بیماران نیازمند تعطیلات دارویی، کاهش دوز یا قطع درمان می‌گردند. شایع‌ترین سمیت‌ها شامل خستگی، فشارخون بالا، اسهال، موکوزیت و تغییرات پوستی، مثل سندرم دست و پای دردناک، ریزش مو، و خارش می‌باشد که هر کدام در ۲۰-۴۰٪ بیماران رخ می‌دهد. مواد جدید متعددی که مشابه به نظر می‌رسند که آنژیوزنز هدفمندی نیز دارند، ثابت شده است که سمیت کمتر یا بیشتری دارند. این عوامل شامل everolimus linifanib brivanib sunitinib bevacizumab می‌باشند (جدول ۸-۱۱۱). ایده آنژیوزنز به تنهایی به عنوان هدف اصلی درمان HCC ممکن است نیاز به تجدیدنظر داشته باشد.

**درمان‌های جدید** اگر چه بقای طولانی مدت در فاز II کارآزمایی‌های با داروهای جدیدتر (مانند bevacizumab به اضافه erlotinib) گزارش شده است ولی داده‌های فاز III کارآزمایی ناامید کننده بودند. انواع متعددی از پرتودرمانی برای درمان HCC مورد

کبدی، از یک داروی لخته‌انداز مانند اتیودول، ذرات اسفنجی ژلاتین (Gelfoam)، نشاسته (Spherex)، یا ریزکرات (microspheres) نیز استفاده کرده‌اند. دو فرآورده از میکروسفرهایی با طیف اندازه تعریف شده تشکیل شده‌اند. امبوسفرها<sup>۱</sup> (Biospheres) و Contour SE، از ذراتی با اندازه ۱۲۰-۴۰، ۳۰۰-۱۰۰، ۵۰۰-۳۰۰ و ۱۰۰۰-۵۰۰ میکرومتر استفاده می‌کنند. هنوز بهترین قطر ذرات برای TACE مشخص نشده است. به نظر می‌رسد پاسخ‌های عینی بهتری در تجویز شریانی داروها همراه با بعضی انواع بستن شریان کبدی در مقایسه با هر کدام از انواع شیمی‌درمانی سیستمیک که تا به امروز مورد استفاده قرار گرفته‌اند گزارش شده است. استفاده گسترده از بعضی انواع آمبولیزاسیون همراه با شیمی‌درمانی، به سمیت آن اضافه می‌کند. آثار سمیت عبارت‌اند از تب، درد شکم، و بی‌اشتهایی که شایع ولی گذرا هستند و بر روی بیش از ۶۰٪ بیماران مشاهده می‌شوند. به علاوه افزایش آسیت یا افزایش گذرای ترانس آمینازها در بیش از ۲۰٪ بیماران دیده می‌شود. اسپاسم شریان سیستیک<sup>۲</sup> و کله‌سیستیت نیز ناشایع نیست. با این حال، پاسخ بهتری نیز گرفته می‌شود. سمیت کبدی همراه با آمبولیزاسیون، ممکن است با استفاده از میکروسفرهای تخریب‌پذیر نشاسته تخفیف پیدا کند و میزان پاسخ، ۶۰-۵۰٪ است. دو مطالعه تصادفی شده، با هدف مقایسه TACE و دارونما، نشان از برتری TACE در بهبود بقا داشتند (جدول ۶-۱۱۱). به علاوه روشن نیست که آیا معیارهای پاسخ آنکولوژیک در CT برای HCC کفایت می‌کند یا خیر. از بین رفتن واسکولاریته در CT بدون تغییر اندازه تومور ممکن است شاخصی از کاهش زیست‌پذیری تومور و در نتیجه پاسخ به TACE باشد. یک مشکل عمده که کارآزمایی‌های TACE در نشان دادن فایده بقا داشتند، این است که بسیاری از بیماران مبتلا به HCC به دلیل سیروز زمینه‌ای (و نه تومور) فوت می‌کنند. با این حال دو کارآزمایی شاهددار تصادفی که در یکی دوکسوروبیسین و در دیگری سیس پلاتین استفاده شده، مفید بودند TACE در مقابل دارونما را ایجاد بقا نشان داد (جدول ۶-۱۱۱). به هر حال بهبود کیفیت

جدول ۱۱۱-۷ درمان‌های هدفمند در HCC: کارآزمایی‌ها		
فاز III	هدف	بقا (ماه)
سورافنیب در مقابل دارونما	Raf, VEGFR, PDGFR	۷/۱۰ در مقابل ۷/۹
سورافنیب در مقابل دارونما (آسیابی‌ها)	Raf, VEGFR, PDGFR	۵/۶ در مقابل ۲/۴

PDGFR: گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت; Raf: فیبروسارکوم با شتاب سریع; VEGFR: گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروق.

برای HCC مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند (جدول ۱۱۱-۹ و ۱۱۱-۱۰). اینها شامل بیولوژیک‌ها، مانند Raf کیناز و مهارکننده‌های فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و عواملی که مراحل مختلف مسیر رشد سلولی را مورد هدف قرار می‌دهند می‌باشد. امیدهای فعلی، خصوصاً بر روی مهارکننده‌های مسیر Met مثل Tivantinib و آنتاگونیست‌های متعدد گیرنده IGF متمرکز شده‌اند.  $^{90}\text{Yttrium}$  به نظر امیدبخش می‌آید و سمیت شیمی درمانی را ندارد. این ماده مخصوصاً از این جهت جذاب است که بر عکس TACE، در حضور ترومبوز ورید پورت که پاتوگنومونیک تهاجمی بودن HCC است، به نظر بی‌خطر می‌رسد. کمبود اهداکنندگان کبد برای OLTx با افزایش اهداکنندگان زنده در حال رفع است و کرایتریای OLTx برای HCCهای بزرگتر به آرامی در حال گسترش است. مشارکت بیماران در کارآزمایی‌های بالینی که درمان‌های جدید را می‌آزمایند نیز زیاد شده است.

بیشترین تلاش اکنون در ارزیابی ترکیب ترکیبات لیست شده در جدول ۱۱۱-۷ تا ۱۱۱-۹ که مسیرهای متفاوتی را مورد هدف قرار می‌دهند و همچنین ترکیب هر کدام از این درمان‌های مورد هدف ولی به خصوص Sorafenib با TACE یا رادیوآمبولیزاسیون  $^{90}\text{Yttrium}$  می‌باشد. ترکیب TACE با Sorafenib با توجه به داده‌هایی که در مورد بقای بیماران دارد در فاز II مطالعات به نظر مطمئن می‌رسد ولی مطالعات تصادفی هنوز در حال انجامند. این مسئله در مورد  $^{90}\text{Yttrium}$  داخل شریانی همراه با Sorafenib به عنوان درمان HCC و به عنوان پلی به درمان با پیوند

استفاده قرار گرفته‌اند؛ از جمله رادیاسیون پرتو خارجی<sup>۱</sup> و پرتودرمانی ساختاری<sup>۲</sup>. هپاتیت ثانویه به پرتودرمانی، هنوز یک مشکل محدودکننده دوز باقی مانده است.  $^{90}\text{Yttrium}$  که یک ساطع کننده خالص بتا می‌باشد به میکروسفرهای شیشه (Thera Sphere) یا رزین (SIR-Spheres) متصل شده و به شاخه اصلی شریان کبدی تزریق می‌شود و در فاز II کارآزمایی HCC ارزیابی شده و اثرات دلگرم کننده همراه با حداقل سمیت در کنترل تومور و بقا دارد. فاز III کارآزمایی‌های تصادفی که آن را با TACE مقایسه کرده است هنوز در حال تکمیل است. بیشترین جذابیت درمان با  $^{90}\text{Yttrium}$  امنیت آن در حضور ترومبوز شاخه اصلی ورید پورت است جایی که TACE خطرناک است یا منع مصرف دارد. علاوه بر این گزارش شده که رادیاسیون پرتو خارجی جهت کنترل تهاجم تومور به شاخه اصلی ورید پورت یا ورید کبدی (ترومبوز) مفید و امن می‌باشد. تمام مطالعات کوچک بوده‌اند. مقادیر بالای ویتامین K به دلیل اثرات مهاری آن بر HCC در کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این ایده مبتنی بر نقص بیوشیمیایی اختصاصی HCC است. در HCC مقادیر پلاسمایی پروترومبین نارس (DCP یا PIVKA-2) ثانویه به نقص در فعالیت پروترومبین کربوکسیلاز که یک آنزیم وابسته به ویتامین K است، بالا می‌رود. دو کارآزمایی تصادفی شده و شاهددار بر روی ویتامین K در زاین انجام شده‌اند و نشان‌دهنده کاهش وقوع تومور بوده‌اند، ولی یک فاز III مازور کارآزمایی با هدف محدود کردن عود بعد از رزکسیون، موفقیت‌آمیز نبود.

**روند فعلی** تعدادی از مهارکننده‌های کیناز جدید

## جدول ۸-۱۱۱ درمان‌های هدفمند امیدبخش که اهداف کارآزمایی‌های بالینی آنها شکست خورد

Sunitinib
Brivanib
Linifanib
Everolimus
Erlotinib
ThermaDox
Oncolytic virus JX-594
Bevacizumab
Bevacizumab plus erlotinib vs sorafenib
Sorafenib plus erlotinib vs sorafenib

نیز صدق می‌کند.

## اهمیت و ارزیابی پاسخ به درمان‌های غیر جراحی

رشد تومور و گسترش آن یک نشانهٔ پیش آگهی دهندهٔ ضعیف و شاهی بر شکست درمان است. بر عکس در بیمارانی که کموتراپی دریافت می‌کنند در صورتی که کوچک شدن سایز تومور در آنها مشاهده گردد این فرآیند پاسخ به درمان تلقی می‌گردد. عدم کاهش سایز در پاسخ به درمان، شکست درمان تلقی می‌گردد. سه تصور در مورد درمان HCC در رابطه با در نظر گرفتن عدم چروکیدگی و کوچک نشدن تومور پس از درمان کاملاً تغییر یافته است. اول ارتباط بین پاسخ به کموتراپی و بقا در تومورهای متفاوت ضعیف است، در بعضی تومورها مانند کانسر تخمدان و کانسر سلول کوچک ریه، کوچک شدن اساسی تومور در کموتراپی به دنبال رشد مجدد تومور رخ می‌دهد. دوم، فاز III کارآزمایی پروتکل تصادفی ارزیابی HCC Sorafenib (SHARP)، در مقایسهٔ Sorafenib در برابر دارونما در HCC‌های غیر قابل برداشتن، نشان داد که بقا می‌تواند به‌طور مهمی در گروه درمانی افزایش یابد با اینکه فقط ۲٪ از بیماران پاسخ تومور به درمان را داشتند ولی ۷۰٪ بیماران، ثبات و پایداری بیماری را تجربه کردند. این مشاهده باعث شد که فایدهٔ پاسخ و اهمیت پایداری بیماری مجدداً مورد توجه قرار گیرد. سوم اینکه، HCC توموری پر عروق است و میزان واسکولاریتهٔ آن به‌عنوان مقیاسی از قابلیت حیات تومور در نظر گرفته می‌شود. در

## جدول ۹-۱۱۱ عوامل هدفمند جدید و هدف‌گذاری‌های آنان در کارآزمایی‌های بالینی فعلی

هدف‌ها	مهارکننده‌ها
رستوز EGF	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panitumumab
CMET	Tivantinib (ARQ197) EMD 1204831 Cabozantinib
رستوز VEGF	Bevacizumab Regorafenib Brivanib Cediranib Sunitinib
رستوز FGFI	AEW54 RI507 (MAb) Linsitinib (OSI-906) Brivanib
TRAIL-R1 (Proapoptosis)	Mapatumumab
رستوز PDGF	Sorafenib Dovitinib Linifanib
رستوز IGF-1	IMC-A12 B11BO22 Cixutumumab
Ubiquitin-Proteasome	Bortezomib

مخفف‌ها: EGF: فاکتور رشد اپیدرمال؛ FGF1: فاکتور رشد فیبروبلاست؛ IGF1: فاکتور رشد شبه انسولین؛ PDGF: فاکتور رشد مشتق از پلاکت؛ VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

نتیجه، کرایتریای ارزیابی پاسخ به تومورهای جامد (RECIST) به نوع mRECIST تغییر یافته است که نیازمند اندازه‌گیری واسکولاریتی / قابلیت حیات تومور در CT اسکن یا MRI می‌باشد. پاسخ نسبی به‌صورت کاهش ۳۰٪ در جمع اقطار تومورهای هدف قابل حیات (زیاد شدن شریانی) تعریف می‌شود. نیاز به ارزیابی نسبی کمی واسکولاریتی تومور در اسکن‌ها منجر به معرفی تصویربرداری MRI توزیعی - وزنی<sup>۱</sup> شده است. مواد تصویربرداری مخصوص بافتی مثل gadoteric acid (Primovist یا Eovist) و حرکت به سمت

سود می‌برند. بیماران درمان نشده با تومورهای مولتی ندولار بدون علامت بدون تهاجم عروقی یا گسترش خارج کبدی، متوسط بقایی در حدود ۱۶ ماه دارند. آمبولیزاسیون شیمیایی (TACE) باعث بهبود متوسط بقای آنها به ۱۹ تا ۲۰ ماه می‌شود و درمان استاندارد برای این بیماران در نظر گرفته می‌شود، کسانی که اکثریت بیماران HCC در آنها تظاهر می‌کند. اگرچه درمان  $^{90}\text{Yttrium}$  ممکن است نتایج مشابهی با سمیت کمتر به دست آورد. بیماران دارای بیماری در مراحل پیشرفته، تهاجم عروقی یا متاستاز متوسط بقا در حدود ۶ ماه دارند. در بین این گروه، نتایج ممکن است بر اساس بیماری کبدی زمینه‌ای آنها متفاوت باشد. در این گروه است که استفاده از مهار کننده‌های کیناز توصیه می‌شود.

### چکیده (جدول ۵-۱۱۱) شایع‌ترین انواع تظاهر بیمار

۱. بیمار با شرح حال شناخته شده‌ای از هپاتیت، زردی، یا سیروز، با یک ناهنجاری در اولتراسوند یا CT اسکن، یا افزایش AFP یا DCP (PIVKA-2).
۲. بیماری با آزمون عملکرد کبدی غیرطبیعی که در آزمایش‌های روتین کشف می‌شود.
۳. بررسی رادیولوژیک برای پیوند کبد در موارد سیروز.
۴. علائم HCC شامل کاشکسی، درد شکم، یا تب.

### شرح حال و معاینه فیزیکی

۱. زردی بالینی، ضعف، خارش (علائم خاراندن<sup>۱</sup>)، ترمور، یا موقعیت یابی نادرست<sup>۲</sup>.
۲. بزرگی کبد، بزرگی طحال، آسیت، اِدِم محیطی، نشانه‌های پوستی دال بر نارسایی کبدی.

### آزمایش‌های بالینی

۱. آزمایش‌های خون: شمارش کامل سلول‌های خون (بزرگی طحال)، آزمون‌های عملکرد کبد، سطح آمونیاک، الکترولیت‌ها،  $\alpha$ -فتوپروتئین و DCP (PIVKA-2)،  $\text{Ca}^{2+}$  و  $\text{Mg}^{2+}$ ، سرولوژی هپاتیت B، C و D (و در صورت مثبت بودن هر کدام، اندازه‌گیری کمی DNA

جدول ۱۰-۱۱۱ بعضی از درمان‌های مدیکال جدید برای

HCC

آنتاگونیست‌های ریسپور EGF:	erlotinib و gefitinib و lapatinib و cetuximab و brivanib
آنتاگونیست‌های مولتی کیناز:	Sorafenib و Sunitinib
آنتاگونیست VEGF:	bevacizumab
آنتاگونیست VEGFR:	ABT-869 (Imfinib)
آنتاگونیست mTOR:	everolimus و temsirolimus و sirolimus
مهارکننده‌های پروتئوزوم:	bortezomib
ویتامین K	
$^{131}\text{I}$ -Ethiodol (lipiodol)	
$^{131}\text{I}$ -Ferritin	
میکروسفرهای $^{90}\text{Yttrium}$ (Therasphere, SIR-Spheres)	
$^{188}\text{Rhenium}$ , $^{166}\text{Holmium}$	
رادیاسیون سه بعدی ساختاری	
(Three-dimensional conformal radiation)	
رادیوتراپی با دوز بالا با اشعه پروتون	
(Proton beam high-dose radiotherapy)	
Cyberknife, Gammaknife	
اهداف جدید: مهار کننده‌های کینازهای وابسته به سیکلین	
(TRAIL induction caspases, cdk) و سلول‌های ریشه‌ای (stem cells)	
مخفف‌ها: EGF: فاکتور رشد اپیدرمال؛	
mTOR: mammalian target of rapamycin؛ VEGF: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی	
VEGFR: گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی	

تصویربرداری عملکردی و ژنتیکی، باعث تغییر در رویکردها شده است. علاوه بر این پاسخ به آلفا فتوپروتئین ممکن است یک مارکر بیولوژیک برای پاسخ رادیولوژیک باشد.

### خلاصه درمان

بقای طولانی مدت مرتبط با رزکسیون یا تخریب یا پیوند می‌باشد که همه آنها می‌توانند باعث بقای ۵ ساله بیشتر از ۷۰٪ شوند. پیوند کبد تنها درمانی است که می‌تواند تومور و بیماری کبدی زمینه‌ای را به طور همزمان درمان کند و ممکن است مهمترین پیشرفت در درمان HCC در ۵۰ سال اخیر باشد. متأسفانه، فقط بیمارانی که تومورهای با اندازه محدود و بدون تهاجم ماکروواسکولار ورید پورت دارند از این درمان

برداشت نمی‌باشد، متاستاز (به‌خصوص به ریه‌ها و غدد لنفاوی موضعی - ناحیه‌ای) شایع است. ولی میزان بقا معمولاً بسیار بهتر از HCC نوع بالغین است. تومورهای قابل برداشت با میزان بقای ۵ ساله ۵۰٪ یا بیشتر همراهند. بیماران معمولاً با یک کبد بزرگ یا کاهش وزن غیر قابل توجه، تب یا افزایش آزمون‌های عملکرد کبد در بررسی‌های روتین تظاهر می‌کنند. این توده‌های بزرگ، حاکی از رشد کاملاً آهسته برای بسیاری از تومورها هستند. برداشت جراحی بهترین گزینه درمانی است (حتی برای متاستازها) زیرا این تومورها نسبت به HCC نوع بالغین پاسخ بسیار کمتری به شیمی درمانی می‌دهند. اگرچه گروه‌های متعددی از OLTX برای FL-HCC گزارش شده‌اند، بیماران معمولاً بدلیل عود تومور و با وقفه‌ای ۲ تا ۵ ساله در مقایسه با OLTX برای HCC نوع بالغین فوت می‌کنند. پاسخ‌های موردی به gemcitabine به علاوه سیس پلاتین - TACE گزارش شده‌اند.

**همانژیوماندوتلیوم اپی تلیوئید (EHE)** این تومور عروقی نادر بزرگسالان، معمولاً چند کانونی است و می‌تواند حتی در صورت متاستاز (که معمولاً به ریه است) با بقای طولانی‌مدت همراه باشد. معمولاً سیروز زمینه‌ای وجود ندارد. از نظر بافت شناسی، این تومورها معمولاً بدخیمی حد مرزی<sup>۳</sup> هستند و فاکتور VIII را بیان می‌کنند که ثابت‌کننده منشأ اندوتلیومی آن‌هاست. OLTX ممکن است موجب طولانی شدن بقا شود.

**کلانژیوکارسینوم (CCC)** کلانژیوکارسینوم به آدنوکارسینوم‌های تولیدکننده موسین (متفاوت با HCC) گفته می‌شود که از مجاری صفراوی منشأ می‌گیرند و الگوهای تمایز کلانژیوسیت را دارند. این تومورها براساس منشأ مکان آناتومیک خود، به گروه‌های داخل کبدی (IHC)، اطراف ناف کبد (مرکزی)، حدود ۶۵٪ CCC ها، و محیطی (یا دیستال، حدود ۳۰٪ CCC ها) تقسیم می‌شوند. IHC دومین تومور کبدی اولیه شایع است. بر اساس محل منشأگیری، الگوهای متفاوتی دارند و نیازمند درمان‌های مختلفی هستند. آنها با

HBV یا HCV RNA)، نورو تنسین<sup>۱</sup> (اختصاصی برای HCC فیبرولاملار<sup>۲</sup>).

۲. CT اسکن سه مرحله‌ای ماریپیچی (spiral) دینامیک از کبد (در صورت نا کافی بودن نتایج، MRI انجام می‌شود)، CT اسکن از قفسه سینه، اندوسکوپی از دستگاه گوارش فوقانی و تحتانی (برای واریس‌ها، خونریزی، زخم‌ها)، و اسکن مغز (فقط در صورت علائم مربوط).  
۳. بیوپسی با سوزن ضخیم: به طور جداگانه از تومور و کبد زیر آن.

**درمان (به جداول ۵-۱۱۱ و ۶-۱۱۱ نیز مراجعه نمایید).**

۱. HCC < ۲cm: تخریب با RFA، PEI یا برداشت جراحی.
۲. HCC > ۲cm بدون تهاجم عروقی: برداشت کبد، RFA، یا OLTX.
۳. تومورهای تک لوبی متعدد یا تومور با تهاجم عروقی: TACE یا sorafenib.
۴. تومورهای دو لوبی، بدون تهاجم عروقی: TACE یا OLTX در بیمارانی که تومورهای آن‌ها به درمان پاسخ می‌دهد.
۵. HCC خارج کبدی یا بیلی‌روبین بالا: sorafenib یا bevacizumab به اضافه erlotinib (کار آزمایی‌ها روی ترکیب‌های دارویی در حال انجامند).

## دیگر تومورهای اولیه کبد

### HCC فیبرولاملار (FL-HCC)

این نوع نادرتر از HCC، بیولوژی متفاوتی نسبت به HCC نوع بالغین دارد. به نظر نمی‌رسد هیچ یک از عوامل ایجادکننده HCC در اینجا نقش مهمی داشته باشند. این بیماری به طور معمول در بالغین جوان (غالباً نوجوان و عمدتاً زنان) دیده می‌شود. AFP منفی است ولی بیماران به طور معمول دارای سطح بالایی از نورو تنسین، آزمون‌های کبدی طبیعی، و فاقد سیروز هستند. یافته‌های رادیوگرافی مشابه HCC است به جز آن که تهاجم ورید پورت که اختصاصی نوع بزرگسالان است، در اینجا شیوع کمتری دارد. اگرچه HCC عمدتاً در کبد چندکانونی است و بنابراین قابل

1- neurotensin

2- fibrolamellar HCC

3- borderline malignancy

و گرفتن بیوپسی یا از نظر درمانی برای از فشار خارج کردن درخت صفراوی دچار انسداد با قرار دادن استنت داخلی، ERCP تهاجمی مورد نیاز است. در صورت شکست درمان، تخلیه صفراوی از راه پوست به یک کیسه خارجی مورد نیاز خواهد بود. تومورهای مرکزی معمولاً به ورید پورت کبد تهاجم می‌کنند و درگیری غدد لنفاوی موضعی - ناحیه‌ای توسط تومور شایع است. بروز در دهه‌های اخیر افزایش یافته است. تعداد کمی از بیماران تا ۵ سال زنده می‌مانند. درمان معمول جراحی می‌باشد، ولی ترکیب با شیمی درمانی سیستمیک ممکن است مؤثر باشد. بعد از برداشتن کامل جراحی برای dHc بقای ۵ ساله ۳۰-۲۵٪ می‌باشد. ترکیب پرتودرمانی با پیوند کبد باعث بقای ۵ ساله بدون عود تومور به میزان ۶۵٪ می‌شود.

### درمان کلانژیوکارسینوم

کلانژیوکارسینوم ناف کبد تقریباً در ۳۰٪ بیماران قابل خارج کردن است که معمولاً شامل برداشت جراحی مجاری صفراوی و لنفادنکتومی برای تعیین پیش‌آگهی، می‌شود. میزان بقای معمول، حدود ۲۴ ماه است. عود معمولاً در محوطه جراحی صورت می‌گیرد و تقریباً در ۳۰٪ موارد، مکان عود ریه‌ها و کبد است. CCC دیستال که مجاری اصلی را درگیر می‌کند، به طور طبیعی توسط برداشت جراحی مجاری صفراوی خارج کبدی و غالباً همراه با پانکراتیکودنودونکتومی درمان می‌شود. میزان بقا مشابه مورد قبلی است. بدلیل موارد بالای عود موضعی - ناحیه‌ای یا حاشیه‌های جراحی مثبت، بسیاری از بیماران پس از جراحی تحت پرتودرمانی مکمل قرار می‌گیرند. تأثیر این کار بر میزان بقا مورد بررسی قرار نگرفته است. براکی‌رادیوتراپی داخل مجاری نیز نتایج نسبتاً مثبتی به همراه داشته است. با این حال، درمان فتودینامیک در یک مطالعه میزان بقا را افزایش داده است. در این تکنیک، پورفیر

شیوع کمتری نسبت به HCC بر پایه سیروز ایجاد می‌شوند، ولی ممکن است سیروز صفراوی اولیه را دچار عارضه کنند. اگر چه سیروز و هم سیروز صفراوی اولیه و هم HCV باعث افزایش استعداد به IHC می‌شوند. تومورهای ندولار که از محل دوشاخه شدن مجرای صفراوی مشترک منشأ می‌گیرند، تومورهای Klatskin نامیده می‌شوند و معمولاً با یک کیسه صفراوی کلاپس شده همراه هستند؛ یافته‌ای که مشاهده کل درخت صفراوی را الزامی می‌سازد. رویکرد درمانی در مورد کلانژیوکارسینوم مرکزی و محیطی، بسیار متفاوت است. بروز این تومورها در حال افزایش می‌باشد. اگرچه اکثر CCC ها هیچ علت واضحی ندارند (علت ناشناخته است)، عوامل مستعدکننده متعددی پیدا شده‌اند؛ از جمله کلانژییت اسکروزان اولیه که یک بیماری خودایمن (۲۰-۱۰٪ بیماران PSC) است، و فلوک<sup>۱</sup> کبدی در آسیایی‌ها (به خصوص ایستوریکس و بورنی<sup>۲</sup> و کلونورکس سینتیس<sup>۳</sup>). هم‌چنین به نظر می‌رسد کلانژیوکارسینوم با التهاب و آسیب مزمن مجاری صفراوی به هر علتی که باشد، بیماری الکلی کبد، سنگ کلدوک، کیست‌های کلدوک (۱۰٪) و بیماری کارولی<sup>۴</sup> (یک فرم ارثی نادر از اکتازی مجرای صفراوی) همراهی داشته باشد. CCC در بیشتر موارد خود را به صورت زردی بدون درد، غالباً همراه با خارش یا کاهش وزن نشان می‌دهد. تشخیص با بیوپسی گذاشته می‌شود که در مورد ضایعات محیطی کبد، از راه پوست، یا به طور شایع‌تر، از طریق کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرا اندوسکوپیک (ERCP) تحت مشاهده مستقیم در مورد ضایعات مرکزی انجام می‌گیرد. معمولاً رنگ‌آمیزی تومورها از نظر سیتوکین‌های ۷، ۸، و ۱۹ مثبت و از نظر سیتوکین ۲۰، منفی است. با این وجود، بافت‌شناسی معمولاً به تنهایی نمی‌تواند CCC را از متاستازهای تومورهای اولیه کولون یا لوزالمعده افتراق دهد. شاخص‌های سرولوژیک تومور به نظر غیراختصاصی می‌رسند، ولی CEA، ۹-۱۹CA، و ۱۲۵-CA معمولاً در بیماران CCC بالا هستند و برای پیگیری پاسخ به درمان، مفید می‌باشند. ارزیابی رادیولوژیک به طور معمول با اولتراسوند آغاز می‌شود که در مشاهده مجاری صفراوی متسع مفید است و سپس با MRI یا کلانژیوپانکراتوگرافی همراه با تشدید مغناطیسی (MRCP) یا CT اسکن‌های مارپیچی ادامه می‌یابد. پس از آن برای مشخص کردن درخت صفراوی

1- Fluke

2- opisthorchis viverrini

3- clonorchis sinensis

4- caroli

موردی حاکی از امنیت و تا حدودی پاسخ به شیمی درمانی شریانی کبدی با جمستابین، دانه‌های حاوی دارو و میکروسفرهای  $^{90}\text{Yttrium}$  می‌باشند ولی کارآزمایی بالینی متقاعد کننده‌ای در این رابطه وجود ندارد کارآزمایی‌های بالینی با درمان‌های هدفمند در حال انجام هستند. بواسیزوماب<sup>۴</sup> به علاوه ارلوتینیب<sup>۵</sup> ۱۰٪ پاسخگویی نسبی همراه با متوسط بقای ۹/۹ ماه داشته است. کارآزمایی Sorafenib، بقای کلی ۴/۴ ماه را به دست آورد، ولی ۵۰٪ بیماران قبلاً شیمی درمانی دریافت کرده بودند. بیمارانی که تومورهای غیر قابل برداشتن دارند باید در کارآزمایی‌های بالینی تحت درمان قرار بگیرند.

### سرطان کیسه صفرا

پیش‌آگهی سرطان کیسه صفرا از کلانژیوکارسینوم نیز وخیم‌تر است و میزان معمول بقا، تقریباً ۶ ماه یا کمتر است. برخلاف HCC یا CCC، زنان بسیار بیشتر از مردان مبتلا می‌شوند (۴ به ۱) و شیوع سرطان کیسه صفرا از CCC بیشتر است. اکثر بیماران سابقه سنگ‌های کیسه صفرا دارند ولی تعداد بسیار اندکی از افراد دارای سنگ کیسه صفرا دچار سرطان کیسه صفرا می‌شوند (تقریباً ۰/۲٪). این سرطان شبیه CCC ظاهر می‌شود و اغلب به طور غیرمنتظره و طی جراحی خارج کردن سنگ کیسه صفرا یا کله‌سیستیت تشخیص داده می‌شود. علائم معمولاً شبیه کله‌سیستیت مزمن، درد مزمن ربع راست فوقانی شکم و کاهش وزن است. شاخص‌های سرمی مفید ولی غیراختصاصی عبارت‌اند از CEA و CA۱۹-۹. CT اسکن یا MRCP به طور معمول، یک توده را در کیسه صفرا نشان می‌دهد. اساس درمان، جراحی است که در مرحله I بیماری کله‌سیستکتومی ساده و در مرحله II بیماری، کله‌سیستکتومی رادیکال انجام می‌شود. میزان بقای ۵ ساله در بیماری مرحله I تقریباً ۱۰۰٪

سدیمی<sup>۱</sup> به طور وریدی تزریق می‌شود و سپس تحت تأثیر فعال‌سازی نوری درون مجرای با لیزر نور قرمز قرار می‌گیرد. OLTx برای درمان CCC غیرقابل جراحی بررسی شده است. ولی میزان بقای ۵ ساله، تقریباً ۲۰ درصد بوده است و بنابراین از میزان علاقه به این روش کم شده است. با این وجود، پرتودرمانی نومکمل همراه با شیمی‌درمانی حساس‌کننده، میزان بقای بهتری را در کلانژیوکارسینوم درمان شده با OLTx نشان داده است و در حال حاضر این روش توسط UNOS برای CCC اطراف ناف، با اندازه کمتر از ۳cm و بدون متاستازهای داخل یا خارج کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. داده‌های جمع‌آوری شده از ۱۲ مرکز حاصل مطالعه ۲۸۷ بیمار با CCC اطراف نافی مفید بودن این رویکرد را در زیر گروهی از بیماران ثابت کرد؛ با میزان بقای ۵ ساله ۵۳٪ با در نظر گرفتن ۱۰٪ ریزش بیماران قبل از پیوند. بیماران درمان پرتو درمانی خارجی نتواند جوانت به همراه درمان پرتو درمانی حساسیتی<sup>۲</sup> دریافت کردند. بیمارانی که تومور بزرگتر از ۳cm داشتند به طور مشخصی بقای کمتری داشتند. مواد شیمی درمانی مختلفی جهت فعالیت و میزان بقای CCC غیرقابل جراحی مورد بررسی قرار گرفتند. اغلب آنها عملکردی نداشتند. به هر حال هر دو نوع جمستابین<sup>۳</sup> سیستمیک و کبدی نتایج مورد نظر را داشتند. درمان توأم سیسپلاتین به همراه جمستابین در بررسی در ۴۱۰ مورد بیمار با CCC گسترده موضعی یا متاستاتیک طی یک کارآزمایی تصادفی شاهددار فاز III در مقایسه با جمستابین به تنهایی، بقای عمر خوبی را ایجاد کرده و اکنون این روش، روش استاندارد درمانی برای CCC غیر قابل برداشتن می‌باشد. متوسط بقای عمر در درمان توأم ۱۱/۷ ماه در مقایسه با ۸/۱ ماه در درمان جمستابین به تنهایی بوده است. پاسخ‌های مشخص و قابل توجهی در بیماران مبتلا به ICH و سرطان کیسه صفرا دیده شده است. به هر حال، تاکنون، نه جراحی برای بیمارانی که درگیری غدد لنفاوی دارند و نه شیمی درمانی منطقه‌ای برای بیمارانی که قابل جراحی نیستند، افزایش بقایی را نشان نداده‌اند. دوره‌های متعدد

۱- sodium porfimer: یک مشتق همتوپورفیرین است که وقتی درون

سلول‌ها قرار می‌گیرد آنها را به نور لیزر حساس تر می‌کند -م.

2- neoadjuvant external radiation with radiosensitizing therapy

3- gemcitabine

4- Bevacizumab

5- erlotinib

اگزالیپلاتین<sup>۱</sup> به رژیم‌های درمانی سرطان کولورکتال) استفاده از درمان انفوزیون شریان کبدی را کاهش داده است. در یک مطالعه بزرگ تصادفی شده که شیمی‌درمانی سیستمیک را با شیمی‌درمانی سیستمیک به علاوه شیمی‌درمانی انفوزیونی در مورد متاستازهای کبدی سرطان خارج شده کولورکتال مقایسه می‌کرد، میزان بقای بیمارانی که درمان انفوزیونی دریافت می‌کردند، افزایش نیافت که دلیل عمده آن گسترش خارج کبدی تومور بود. دانه‌های رزینی <sup>90</sup>Yttrium در ایالات متحده برای درمان متاستازهای کبدی سرطان کولورکتال تأیید شده است. نقش این مداخله (چه به تنهایی و چه در ترکیب با شیمی‌درمانی) در بسیاری از مراکز در حال بررسی است. آمبولیزاسیون شیمیایی، PEI یا RFA ممکن است موجب تسکین بیماری شوند.

### تومورهای خوش‌خیم کبد

سه نوع تومور خوش‌خیم شایع وجود دارند که همگی در زنان شایع‌ترند. این تومورها عبارتند از همانژیوم‌ها، آدنوم‌ها، و هیرپلاری ندولار کانونی (FNH). FNH به طور معمول خوش‌خیم است و اغلب نیازی به درمان آن نیست. همانژیوم‌ها از بقیه شایع‌ترند و کاملاً خوش‌خیم هستند. درمان ضروری نیست مگر این که گسترش آن‌ها علامت ایجاد کرده باشد. آدنوم‌ها با مصرف هورمون‌های ضدبارداری همراهی دارند. آن‌ها می‌توانند موجب درد، خونریزی یا پارگی شوند و مشکلات حادی ایجاد نمایند. مهم‌ترین ویژگی آن‌ها از نظر پزشک، احتمال کم تغییر به سمت بدخیمی و خطر ۳۰ درصدی خونریزی است. به همین دلیل، تلاش زیادی شده است تا بتوان این سه تومور را از نظر رادیولوژیک از هم افتراق داد. در زمان تشخیص یک توده کبدی، معمولاً به مریض‌ها توصیه می‌شود مصرف استروئیدهای جنسی را قطع کنند زیرا گاهی ممکن است آدنوم‌ها پسرقت نمایند. آدنوم‌ها معمولاً توده‌های بزرگی با طیف اندازه ۱۵-۸ سانتی‌متر هستند. آدنوم‌ها بدلیل اندازه و پتانسیل قطعی (اگرچه پایین) بدخیمی و خطر خونریزی، به طور معمول برداشته می‌شوند. بهترین ابزار افتراق دهنده بین این تومورها، CT اسکن سه مرحله‌ای است که در تصویربرداری

است و در مرحله II، به ۹۰-۶۰٪ می‌رسد. در سرطان‌های پیشرفته‌تر کیسه صفرا، میزان بقا کمتر است و بسیاری از آن‌ها قابل برداشت نیستند. اثبات نشده پرتودرمانی مکمل که در موارد درگیری غدد لنفاوی منطقه‌ای استفاده می‌شود میزان بقا را افزایش دهد. شیمی‌درمانی در سرطان پیشرفته یا متاستاتیک کیسه صفرا مفید نیست.

### کارسینوم آمپول واتر

این تومور از ۲ سانتی‌متری انتهای دیستال مجرای صفراوی مشترک منشاء می‌گیرد و اساساً (۹۰٪) یک آدنوکارسینوم است. غدد لنفاوی موضعی - ناحیه‌ای معمولاً (۵۰٪) درگیر هستند و کبد شایع‌ترین مکان متاستاز است. شایع‌ترین تظاهر بالینی، زردی است و بسیاری از بیماران دچار خارش، کاهش وزن و درد اپی‌گاستریک نیز می‌باشند. ارزیابی اولیه با اولتراسوند شکمی انجام می‌شود تا درگیری عروقی، اتساع مجاری صفراوی و ضایعات کبدی مورد سنجش قرار گیرند و پس از آن، CT اسکن، یا MRI و به خصوص MRCP انجام می‌شود. مؤثرترین درمان، خارج کردن تومور از طریق پانکراتیکودنکتومی همراه با حفظ پیلور است؛ روش تهاجمی که میزان بقا را بیشتر از برداشت موضعی افزایش می‌دهد. میزان بقای ۵ ساله در بیماران قابل جراحی همراه با درگیری غدد لنفاوی، تقریباً ۲۵٪ و در بیماران بدون درگیری غدد لنفاوی، تقریباً ۵۰٪ است. برخلاف CCC، تصور می‌شود حدود ۸۰٪ بیماران در زمان تشخیص قابل جراحی باشند. تأثیر مفید شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی مکمل بر میزان بقا اثبات نشده است. در حال حاضر شیمی‌درمانی در مورد تومورهای متاستاتیک، در دست بررسی است.

### تومورهای متاستاز دهنده به کبد

این تومورها معمولاً در تومورهای اولیه کولون، لوزالمعده، و پستان هستند ولی می‌توانند از هر اندامی منشاء بگیرند. ملانوم‌های چشمی مستعد متاستاز به کبد هستند. گسترش تومور به کبد به طور طبیعی پیش‌آگهی آن تومور را بد می‌کند. متاستازهای کبدی سرطان‌های کولورکتال و پستان در گذشته توسط شیمی‌درمانی انفوزیون مداوم به شریان کبدی درمان می‌شدند. اگر چه، داروهای سیستمیک مؤثرتر برای هر کدام از این دو سرطان (به خصوص اضافه شدن

## همه‌گیر شناسی

سرطان لوزالمعده حدود ۳ درصد از بدخیمی‌های تازه تشخیص داده شده را در ایالات متحده تشکیل می‌دهد. شایع‌ترین گروه سنی در زمان تشخیص برای هر دو جنس، گروه ۸۴-۶۵ سال است. در سال ۲۰۱۳، حدود ۴۵۲۲۰ مورد جدید و ۳۸۴۶۰ مرگ ناشی از سرطان لوزالمعده گزارش شده است. اگرچه میزان بقا در طی ۳۵ سال گذشته تقریباً دو برابر شده است ولی میزان بقای کلی هم‌چنان پایین است.

## ملاحظات جهانی



سالانه در حدود ۲۷۸۶۸۴ مورد سرطان پانکراس در سراسر جهان رخ می‌دهد که سیزدهمین سرطان شایع در جهان می‌باشد. ۶۰٪ این موارد در کشورهای پیشرفته‌تر تشخیص داده می‌شود. سرطان پانکراس به‌عنوان هشتمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در مردان و نهمین عامل شایع در زنان می‌باشد. بروز آن در ایالات متحده و اروپای غربی بیشترین میزان و در مناطق آفریقا و قسمت‌های جنوب مرکزی آسیا در کمترین حد می‌باشد. با این حال، با افزایش میزان چاقی، دیابت و مصرف تنباکو و همچنین دسترسی به رادیولوژی تشخیصی در کشورهای در حال توسعه، میزان بروز در این کشورها افزایش خواهد یافت. در این موقعیت، در نظر گرفتن هزینه درمان‌های رایج در مناطق کم درآمد ضروری به‌نظر می‌رسد. به‌نظر می‌رسد که پیشگیری اولیه (مانند محدود کردن مصرف تنباکو و جلوگیری از چاقی)، از نظر هزینه - اثر بخشی، نسبت به پیشرفت در درمان بیماری ارجحیت داشته باشد.

## عوامل خطر ساز

مصرف سیگار ممکن است علت حدود ۲۵-۲۰ درصد تمام موارد سرطان لوزالمعده باشد؛ سیگار کشیدن شایع‌ترین عامل خطر ساز محیطی برای این بیماری است. شرح حال طولانی مدت دیابت نوع ۱ یا ۲ نیز به‌نظر می‌رسد که یک فاکتور خطر باشد؛ اگرچه دیابت ممکن است در همراهی با سرطان لوزالمعده نیز رخ دهد و احتمال مغشوش کردن این تفسیر را به وجود می‌آورد. سایر عوامل خطر ساز ممکن است شامل

فاز شریانی از پروتکل بولوس سریع HCC همراه با تصویربرداری فاز وریدی تأخیری بعدی استفاده می‌کند. آدنوم‌ها معمولاً در زمینه سیروز ظاهر نمی‌شوند؛ اگرچه هم آدنوم‌ها و هم HCC ها در مرحله شریانی CT بسیار پر عروق هستند و هر دو می‌توانند دچار خونریزی گردند (۴۰٪ آدنوم‌ها). با این وجود، آدنوم حاشیه‌های صاف و مشخص دارند و به‌طور یکنواخت (هموزن) گسترش پیدا می‌کنند (به خصوص در تصویربرداری تأخیری فاز ورید پورت) در حالی که HCC گسترش بیشتری نمی‌یابد. FNH ها دارای یک اسکار مرکزی اختصاصی هستند که CT اسکن مرحله شریانی، کم عروق و در مرحله تأخیری، پر عروق است. MRI در نشان دادن اسکار اختصاصی مرکزی FNH، از CT نیز حساس‌تر است.

## سرطان لوزالمعده

۱۱۲

Elizabeth Smyth

David Cunningham

سرطان لوزالمعده، چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در ایالات متحده است و با پیش‌آگهی بدی همراه است. تومورهای اندوکراین متأثرکننده لوزالمعده در فصل ۱۱۳ مورد بحث قرار خواهند گرفت. آدنوکارسینوم‌های مجرایي ارتشاحی، که موضوع این فصل می‌باشد، مسئول بخش اعظم موارد بوده و اغلب در سر لوزالمعده بروز می‌کنند. در هنگام تشخیص، در ۹۰-۸۵ درصد از موارد، بیماری قابل عمل نبوده یا متاستاز وجود دارد. میزان بقای ۵ ساله در مجموع برای تمام مراحل، تنها ۶ درصد است. زمانی که تومور در مراحل اولیه تشخیص داده شود و زمانی که رزکسیون جراحی کامل انجام گیرد، میزان بقای ۵ ساله تا ۲۴ درصد افزایش می‌یابد.

لنفوم و سرطان لوزالمعده می‌گردد. پانکراتیت فامیلیال و افزایش ریسک ابتلا به کانسر پانکراس با موتاسیون ژن *PRSSI* (سرین پروتئاز ۱) مرتبط است. به هر حال برای اغلب سندرهای پانکراسی فامیلیال علت ژنتیکی زمینه‌ای توضیح داده نشده باقی مانده است. تمام نزدیکان درجه یک فرد مبتلا به سرطان لوزالمعده با افزایش خطر سرطان، مرتبط هستند و بیمارانی که حداقل ۲ خویشاوند درجه اول با سرطان لوزالمعده دارند باید به این صورت در نظر گرفته شوند که سرطان لوزالمعده فامیلیال دارند تا زمانی که خلاف آن ثابت شود.

استرومای دسموپلاستیکی<sup>۲</sup> که اطراف آدنوکارسینوم پانکراس را گرفته است مانند یک سد مکانیکی برای شیمی درمانی عمل کرده و ترکیبات لازم برای پیشرفت و متاستاز تومور را ترشح می‌کند. مدياتوره‌های کلیدی این عملکرد شامل سلول‌های فعال شده ستاره‌ای پانکراس و گلیکوپروتئین SPARC (پروتئین ترشح شده اسیدی مملو از سیستئین) که در ۸۰٪ آدنوکارسینوم‌های داکتال پانکراس بیان می‌شوند، هستند. مورد هدف قرار گرفتن این محیط خارج سلولی در درمان بیماری پیشرفته هر روز اهمیت بیشتری می‌یابد.

### غربالگری و ضایعات پیش‌ساز

غربالگری به صورت روتین توصیه نمی‌شود، زیرا بروز کانسر پانکراس در جمعیت معمولی کم است (ریسک ۱/۳٪) شاخص‌های توموری مشهور (مانند CA19-9<sup>۳</sup> و CEA<sup>۴</sup>) از حساسیت کافی برخوردار نبوده و CT اسکن نیز از رزولوشن کافی برای تشخیص دیسپلازی پانکراس بهره‌مند نیست. سونوگرافی اندوسکوپی (EUS)، ابزار نویدبخش تری برای غربالگری است و تلاش‌ها معطوف به شناسایی شاخص‌هایی زیستی است که امکان تشخیص سرطان لوزالمعده را در مراحل اولیه فراهم کنند. در حال حاضر، صاحب‌نظران به این اتفاق نظر رسیده‌اند که برای انتخاب افرادی که ممکن است از غربالگری سود ببرند، از آستانه افزایش بیش از ۵ برابری خطر ابتلا به سرطان لوزالمعده

چاقی، پانکراتیت مزمن و وضعیت گروه خونی ABO باشد. الکل به نظر نمی‌رسد که یک عامل خطر باشد مگر اینکه مصرف زیاده از حد آن باعث ایجاد پانکراتیت مزمن شود.

### ملاحظات ژنتیکی و مولکولی



سرطان لوزالمعده با شماری از شاخص‌های ملکولی شناخته شده در ارتباط است. شایع ترین ژن‌هایی که در سرطان لوزالمعده دچار جهش می‌شوند یا غیر فعال می‌شوند، ۴ ژن هستند: ژن *KRAS* که عمدتاً کدون ۱۲ را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ این جهش‌ها در ۶۰-۷۵ درصد سرطان‌های پانکراس دیده می‌شوند، ژن‌های سرکوب‌کننده تومور شامل *p16* که در ۹۵٪ تومورها حذف می‌گردد، *p53* که در ۷۰-۵۰٪ تومورها غیر فعال می‌شود یا جهش پیدا می‌کند، و *SMAD4* که در ۵۵٪ تومورها حذف می‌شود. ضایعه پیش‌ساز سرطان لوزالمعده، نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی لوزالمعده (PanIN) نیازمند بروز این اختلالات ژنتیکی به شکلی پیشرونده و همراه با افزایش دیسپلازی می‌باشد. جهش‌های اولیه *KRAS* با از دست رفتن *p16* و نهایتاً تغییرات *PS3* و *SMAD4* دنبال می‌شوند. غیر فعال شدن ژن *SMAD4* با الگوی بیماری گسترده متاستاتیک در بیماران با مراحل پیشرفته و بقای ضعیف‌تر در بیمارانی که از طریق جراحی آدنوکارسینوم پانکراس آنها برداشته شده است، ارتباط دارد.

گمان می‌رود که تا ۱۶ درصد از سرطان‌های لوزالمعده ارثی باشند. موتاسیون‌های لایه زاینده در ژن‌های زیر مشخصاً با افزایش ریسک سرطان لوزالمعده و سایر سرطان‌ها همراه است: ۱- ژن *STK11* (سندرم پوتز جگر) که باعث افزایش ۱۳۲ برابری ریسک سرطان لوزالمعده در مقایسه با جمعیت عادی در طول زندگی می‌گردد. ۲- *BRCA2* (ریسک کانسر پستان، تخمدان و لوزالمعده را افزایش می‌دهد). ۳- *CDKN2A* / *p16* (ملانوم mole چندتایی آتیپیک فامیلی) که باعث افزایش ریسک ملانوم و سرطان لوزالمعده می‌گردد. ۴- *PALB2* که باعث افزایش ریسک کانسر پستان و لوزالمعده می‌گردد. ۵- *hMLH1* و *MSH2* (سندرم لینچ<sup>۱</sup>) باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان کولون و لوزالمعده می‌شود. و ۶- *ATM* (آتاکسی تلانژکتازی) باعث افزایش ریسک ابتلا به سرطان پستان،

1- Lynch syndrome

2- desmoplastic

3- Carbohydrate antigen 19-9

4- Carcinoembryonic antigen

کاشکسی تظاهر کند و نشانه‌های خاراندن ممکن است مشهود باشد. از میان بیماران مبتلا به تومورهای قابل جراحی، ۲۵ درصد دارای کیسه صفرای قابل لمس هستند (نشانه کوروازیه<sup>۱</sup>). نشانه‌های فیزیکی مرتبط با متاستازهای دوردست عبارتند از: بزرگی کبد، آسیت، لنفادنوپاتی فوق ترقوه‌ای چپ (گروه‌یرشو)، و ندول‌های دورنافی (گره‌های خواهر ماری جوزف<sup>۲</sup>).

### تشخیص

**تصویربرداری تشخیصی** بیمارانی که با علائم بالینی مطرح‌کننده سرطان پانکراس مراجعه می‌کنند، برای تأیید وجود تومور و همچنین تعیین ماهیت التهابی یا بدخیم توده، باید تحت تصویربرداری قرار گیرند. سایر اهداف تصویربرداری عبارتند از مرحله‌بندی موضعی و دوردست (distant) تومور، که تعیین‌کننده امکان برداشت تومور بوده و اطلاعاتی را در مورد پیش‌آگهی به دست می‌دهد. CT اسکن مارپیچی فاز دوگانه تقویت شده با ماده حاجب، روش تصویربرداری انتخابی است (شکل ۱-۱۱۲) و امکان مشاهده دقیق احشای پیرامونی، عروق و گره‌های لنفاوی را فراهم آورده و به این وسیله قابلیت برداشت تومور را مشخص می‌کند. CT اسکن می‌تواند ارتشاح روده‌ای و متاستازهای کبدی و ریوی را نیز با اطمینان بالا نشان دهد. MRI پیش‌بینی قابلیت برداشت تومور، هیچ مزیتی بر CT اسکن ندارد، اما در برخی موارد، MRI می‌تواند در تعیین ماهیت ضایعات کوچک و غیرقابل تشخیص کبدی و همچنین ارزیابی اتساع مجاری صفراوی در غیاب توده واضح و قابل مشاهده در CT اسکن مفید باشد. ERCP برای شناسایی ضایعات کوچک لوزالمعده، تشخیص تنگی یا انسداد مجرای پانکراتیک یا مجرای صفراوی مشترک، و تسهیل استنت‌گذاری مفید است اگر چه همراه با ریسک ایجاد پانکراتیت می‌باشد (شکل ۲-۱۱۲). MRCP یک روش غیرتهاجمی برای تعیین سطح و درجه اتساع مجرای پانکراتیک و مجاری صفراوی است. برای تشخیص ضایعات کوچک‌تر از ۳ سانتی‌متر، EUS حساسیت بالایی دارد (حساس تر از CT برای ضایعات کوچکتر از ۲cm می‌باشد) و

استفاده شود. این افراد عبارتند از: افرادی که حداقل ۲ یا بیشتر از خویشاوندان درجه اول آنها به سرطان لوزالمعده مبتلا شده باشند، بیمارانی که سندرم پوتز جگر<sup>۱</sup> دارند، و ناقلین جهش‌های BRCA2، P16 و سرطان کولورکتال غیر پولیپوز ارثی (HNPCC) با یک یا بیشتر از خویشاوندان درجه اول مبتلا.

PanIN طیفی از ضایعات پیش‌ساز نئوپلاستیک کوچک (کمتر از ۵ میلی‌متر) ولی غیر مهاجم اپیتلیوم داکنال پانکراس می‌باشد که به صورت دیس پلازی خفیف، متوسط یا شدید (به ترتیب ۱-۳ PanIN) خود را نشان می‌دهد. به هر حال، تمام ضایعات PanIN به سمت بدخیمی مهاجم پیشرفت نمی‌کنند. تومورهای کیستیک پانکراسی مانند نئوپلاسم پاپیلاری موسینوس اینترداکنال [IPMNs] و نئوپلاسم‌های کیستیک موسینوس (MCNs) به طور روزافزونی با روش‌های رادیولوژیک تشخیص داده می‌شود و اغلب بی‌علامت هستند. IPMNs مجاری اصلی بیشتر تمایل دارد در افراد مسن رخ دهد و پتانسیل بدخیمی بیشتری نسبت به IPMNs‌های مجاری انشعابی دارد (به ترتیب ۴۵٪ کانسر مهاجم در مقابل ۱۸٪ ضایعات جراحی شده). در مقابل، MCNs ضایعاتی منفرد در قسمت دیستال پانکراس هستند که با سیستم مجاری ارتباطی ندارند. MCNs تقریباً مختص بانوان هستند (۹۵٪). نسبت سرطان مهاجم در MCNs جراحی شده پایین‌ترین (۱۸٪) است و این نسبت در تومورهای بزرگتر یا در حضور ندول‌ها افزایش می‌یابد.

### ویژگی‌های بالینی

**تظاهرات بالینی** زردی انسدادی اغلب زمانی روی می‌دهد که سرطان در سر پانکراس واقع شده باشد. این وضعیت ممکن است با علائمی نظیر ناراحتی شکمی، خارش، لنارژی و کاهش وزن همراه باشد. تظاهراتی که شیوع کمتری دارند عبارتند از: درد اپی‌گاستر، کمردرد، دیابت شیرین با شروع اخیر، و پانکراتیت حاد ناشی از اثرات فشاری بر روی مجرای پانکراس. تهوع و استفراغ ناشی از انسداد گاستروئودونال نیز ممکن است یکی از علائم این بیماری باشد.

**نشانه‌های فیزیکی** بیمار می‌تواند با زردی و

1- Peutz-Jeghers Syndrome

2- Courvoisier's sign

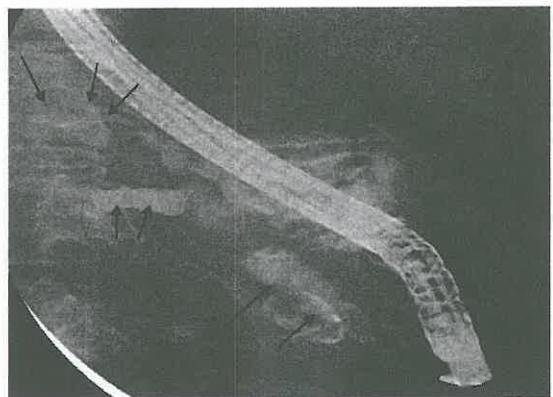
3- Sister Mary Joseph's node

رادیولوژیک آنها با سرطان‌های قابل جراحی پانکراس سازگار است، نیازی نیست که همواره بدخیمی، پیش از عمل جراحی تأیید گردد. با این حال، چنانچه شکی وجود داشته باشد و نیز در بیمارانی که نیازمند درمان نومکمل هستند، آسپیراسیون با سوزن نازک (FNA) تحت هدایت EUS، روش انتخابی می‌باشد. دقت این تکنیک نزدیک به ۹۰ درصد بوده و در مقایسه با روش جلدی (پرکوتانئوس)، خطر انتشار درون صفاقی سرطان در آن کمتر است. بیوپسی جلدی تومورهای اولیه پانکراس یا متاستازهای کبدی تنها در بیماران مبتلا به تومورهای غیرقابل جراحی یا بیماری متاستاتیک قابل قبول است. ERCP، روشی مفید برای برس کشیدن مجاری<sup>۳</sup> است، اما حساسیت ERCP جهت تشخیص ۳۵ تا ۷۰٪ می‌باشد.



**شکل ۱-۱۱۲** CT اسکن کروئال، نشانگر سرطان لوزالمعده و اتساع مجاری داخل کبدی و مجرای لوزالمعده (پیکان‌ها).

**مارکرهای سرمی** آنتی ژن کربوهیدراتی مرتبط با تومور CA19-9 در نزدیک به ۸۰-۷۰ درصد از بیماران دچار کارسینوم لوزالمعده افزایش می‌یابد، اما از آنجایی که حساسیت و اختصاصیت این نشانگر برای تشخیص دقیق کفایت نمی‌کند، کاربرد آن به عنوان یک آزمون تشخیصی یا غربالگری توصیه نمی‌شود. سطح CA19-9 در پیش از عمل جراحی، با مرحله تومور در ارتباط است؛ سطح این نشانگر پس از عمل رزکسیون، دارای ارزش پروگنوستیک است. این یک شاخص عود بدون علامت در بیمارانی است که تومور آنها به طور کامل برداشته شده است؛ از این نشانگر به عنوان یک مارکر زیستی برای بررسی پاسخ در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته‌ای که تحت شیمی‌درمانی قرار دارند، استفاده می‌شود. برخی پژوهش‌ها، سطح بالای CA19-9 در دوره پیش از درمان را به عنوان یک فاکتور پروگنوستیک مستقل مطرح ساخته‌اند.



**شکل ۲-۱۱۲** ERCP، نشان‌دهنده ماده حاجب در مجرای متسع لوزالمعده (پیکان‌ها).

### مرحله‌بندی

سیستم مرحله‌بندی تومور - گره لنفاوی - متاستاز (TNM) معرفی شده توسط کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC)، موارد زیر را در مرحله‌بندی سرطان لوزالمعده در نظر می‌گیرد: موقعیت و اندازه تومور، درگیری گره‌های لنفاوی، و متاستاز

به عنوان یک ابزار مرحله‌بندی موضعی، در ارزیابی تهاجم عروقی و درگیری گره‌های لنفاوی مفید می‌باشد. توموگرافی مبتنی بر ساطع شدن پوزیترون فلورودزوکسی گلوکز (FDG-PET)<sup>۱</sup> را بایستی پیش از جراحی یا شیمی‌درمانی - پرتودرمانی رادیکال (CRT)<sup>۲</sup> مدنظر قرار داد، زیرا این روش در تشخیص متاستازهای دوردست بر روش‌های تصویربرداری معمولی برتری دارد.

**سیتولوژی و تشخیص بافتی** در بیمارانی که نماهای

1- Fluorodeoxyglucose positron emission tomography  
2- Chemoradiotherapy 3- ductal brushing

شد که تجویز جمسیتابین پس از رزکسیون کامل، در مقایسه با جراحی تنها، احتمال عود بیماری را به نحو معناداری به تأخیر می‌اندازد. در کارآزمایی ESPAC-3<sup>۳</sup>، منافع درمان مکمل 5FU/FA با جمسیتابین مقایسه شده و روشن شد که این دو دارو از نظر تأثیر بر روی بقا، تفاوتی با یکدیگر ندارند. اگر چه، پروفایل سمیت درمان مکمل با جمسیتابین به واسطه بروز کمتر استوماتیت و اسهال در آن نسبت به 5FU/FA بیشتر است. با توجه به نتایج منفی مطالعه ESPAC-1<sup>۴</sup> در اروپا رادیوتراپی معمولاً به عنوان درمان کمکی استفاده نمی‌شود. درمان مکمل CRT بر پایه 5FU با جمسیتابین قبل و بعد از پرتودرمانی همان طور که در مطالعه RTOG97-04<sup>۵</sup> استفاده شده است، در امریکا ترجیح داده شده است.

این رویکرد ممکن است سودمندترین شیوه در بیمارانی باشد که تومورهای حجیم درگیر کننده سر لوزالمعده دارند.

### بیماری غیر قابل عمل با پیشرفت موضعی

حدود ۳۰٪ از بیماران دارای کارسینوم پانکراس، با تومورهای غیر قابل عمل همراه با پیشرفت موضعی، اما بدون متاستاز، مراجعه می‌کنند. متوسط بقا با جمسیتابین ۹ ماه است. بیمارانی که پس از ۶-۳ ماه درمان با جمسیتابین به شیمی‌درمانی پاسخ داده یا بیماری آنها پایدار می‌گردد، ممکن است از پرتودرمانی تثبیتی سود ببرند. با این حال در یک کارآزمایی شاهددار تصادفی شده بزرگ فاز III به نام LAP-07 هیچ گونه بهبودی در بقای بیمارانی که بعد از ۴ ماه کنترل بیماری (با جمسیتابین یا ترکیب جمسیتابین / ارلوتینیب) با CRT درمان شدند مشاهده نشد.

### بیماری متاستاتیک

نزدیک به ۶۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان لوزالمعده با

دوردست. سپس با ترکیب این داده‌ها، مرحله تومور تعیین می‌شود (شکل ۳-۱۱۲). از یک دیدگاه کاربردی، بیماران به سه گروه تقسیم می‌شود: قابل برداشت بودن سرطان، پیشرفت موضعی (غیر قابل برداشت، اما بدون دست‌اندازی دوردست) یا بیماری متاستاتیک.

## درمان سرطان لوزالمعده

### تومورهای قابل برداشت

حدود ۱۰ درصد از بیماران با بیماری غیر متاستاتیک لوکالیزه‌ای مراجعه می‌کنند که به طور بالقوه برای رزکسیون به طریق جراحی مناسب هستند. نزدیک به ۳۰ درصد از بیماران پس از جراحی، رزکسیون R1 (باقیمانده میکروسکوپی بیماری) خواهند داشت. کسانی که تحت رزکسیون R0 (عدم وجود بقایای ماکروسکوپی یا میکروسکوپی تومور) قرار گیرند و بیمارانی که درمان مکمل دریافت کنند، از بیشترین بخت معالجه برخوردار بوده و برآورد می‌شود متوسط بقای آنها ۲۰-۲۳ ماه و بقای ۵ ساله آنها حدود ۲۰ درصد باشد. در شرایط زیر پیامدها مطلوب‌ترند: تومورهای کوچک (زیر ۳cm)، تومورهای تمایز یافته و درگیر نبودن گره‌های لنفاوی.

بیماران بایستی در مراکز مختص لوزالمعده، که دارای نرخ پایین‌تر مرگ و میر و عوارض بعد از عمل هستند، تحت عمل جراحی قرار گیرند. عمل جراحی استاندارد برای بیماران دچار تومورهای سر یا زائده قلابی (uncinate) پانکراس، پانکراتیکودئودنکتومی همراه با حفظ پیلور (عمل ویپل اصلاح شده)<sup>(۱)</sup> می‌باشد. عمل جراحی انتخابی برای تومورهای تنه و دم لوزالمعده، پانکراتکتومی دیستال است که به طور روتین شامل اسپلنکتومی نیز می‌شود.

درمان پس از عمل جراحی، نتایج طولانی‌مدت را در این گروه از بیماران بهبود می‌بخشد. شیمی‌درمانی مکمل از شش دوره جمسیتابین تشکیل شده است و بر پایه سه مطالعه شاهددار تصادفی، تبدیل به روشی شایع در جهان شده است (جدول ۱-۱۱۲). در کارآزمایی چارپته انکولوژی<sup>۲</sup> (CONKO 001) روشن

1- modified Whipple's procedure

2- Charite' onkologie

3- The European Study Group for Pancreatic Cancer

4- 5- fluorouracil / folinic acid

5- Radiation Therapy oncology Group

AJCC Stage	TNM Stage	Extent of Tumor	5 year Survival	Stage at Presentation (14% Unknown)
I	T1/N0	Limited to pancreas $\leq 2$ cm	20%	7%
	T2/N0	Limited to pancreas $> 2$ cm		
II	T3 or N1	Beyond pancreas or regional lymph node metastases	8%	26%
	T4 any N	Involves celiac axis or superior mesenteric artery		
IV	M1	Distant metastases	2%	53%

شکل ۱۱۲-۳ مرحله بندی سرطان لوزالمعده، و میزان بقا طبق مرحله بیماری.

به تنهایی شده است (۳۵٪ در مقابل ۲۲٪؛  $p < 0,001$ ). کاپه‌سیتابین<sup>۲</sup> (نوعی فلوروپیریمیدین خوراکی) در یک کارآزمایی فاز III با جمسیتابین ترکیب شده است (GEM-CAP)، که در مقایسه با تجویز جمسیتابین به تنهایی، باعث بهبود میزان پاسخ و میزان بقای بدون پیشرفت بیماری گردیده است، اما بر بقای کلی بیماران

بیماری متاستاتیک مراجعه می‌کنند. بیمارانی که وضعیت عملکردی مناسبی نداشته باشند، از شیمی‌درمانی بهره‌ای نخواهند برد. جمسیتابین، درمان استاندارد بوده و متوسط بقا با این شیوه حدود ۶ ماه و میزان بقای یک ساله تنها ۲۰٪ است. افزودن بکلیتاکسل<sup>۱</sup> (نوعی فرمولاسیون نانوی متصل به آلبومین از بکلیتاکسل) به جمسیتابین موجب بهبود قابل توجه بقای یک ساله در مقایسه با جمسیتابین

1- nab-paclitaxel

2- capecitabine

**جدول ۱-۱۱۲** کارآزمایی‌های فاز III در رابطه با شیمی‌درمانی مکمل در سرطانهای لوزالمعده که تحت رزکسیون قرار گرفته‌اند.

مطالعه	مقایسه	تعداد بیماران	PFS/DFS (ماه)	متوسط بقا (ماه)	بقا
ESPAC-1 (۲۰۰۴)	شیمی‌درمانی (فولینیک اسید + 5-FU بولوس) در مقابل عدم شیمی‌درمانی	۲۸۹	PFS: ۱۵/۳ در برابر ۹/۴ (p=0.02)	۲۰/۱ در برابر ۱۵/۵ (HR 0.71, 95% CI 0.55 to 0.92, p= 0.009)	
CONKO001 (۲۰۰۷)	جسمیتابین در برابر مشاهده	۳۶۸	میان DFS: ۱۳/۴ در برابر ۶/۹ (p<0.001)	۲۲/۱ در برابر ۲۰/۲ (p=0.06)	
ESPAC-3 (۲۰۱۰)	5FU/LV در برابر جسمیتابین	۱۰۸۸		۲۳ در برابر ۲۳/۶ (HR 0.94, 95% CI 0.81 to 1.08, p= 0.39)	

مخفف‌ها: CI: حدود اطمینان؛ DFS CONKO: Charité Onkologie؛ بقای عاری از بیماری؛ Cancer

European Study Group for Pancreatic cancer: ESPAC

5-FU: 5- فلورواوراسیل؛ HR: نسبت خطر (hazard ratio)؛ LV: لوکورین؛ PFS: بقای بدون پیشرفت بیماری.

**جدول ۲-۱۱۲** برخی مطالعات فاز III در رابطه با ارزیابی شیمی‌درمانی در سرطان پیشرفته لوزالمعده

Study	Comparator Arm	No. of Patients	Survival	
			PFS (months)	Median Survival (months)
Moore et al: J Clin Oncol 26:1960, 2007	Gemcitabine vs gemcitabine + erlotinib	569	3.55 vs 3.75 (HR 0.77, 95% CI 0.64-0.92, p= .004)	5.91 vs 6.24 (HR 0.82, 95% CI 0.69-0.99, p= .038)
Cunningham et al: J Clin Oncol 27:5513, 2009	Gemcitabine vs gemcitabine + capecitabine (GEM-CAP)	533	3.8 vs 5.3 (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.93, p= .004)	6.2 vs 7.1 (HR 0.86, 95% CI 0.72-1.02, p= .08)
Von Hoff et al: N Engl J Med 369:1691, 2013	Gemcitabine vs gemcitabine + nab-paclitaxel	861	3.7 vs 5.5 (HR 0.69, 95% CI 0.58-0.82, p<.001)	6.7 vs 8.5 (HR 0.72, 95% CI 0.62-0.83, p<.001)
Conroy et al: N Engl J Med 364:1817, 2011	Gemcitabine vs FOLFIRINOX	342	3.3 vs 6.4 (HR 0.47, 95% CI 0.37-0.59, p<.001)	6.8 vs 11.1 (HR 0.57, 95% CI 0.45-0.73, p<.001)

(FOLFIRINOX) در مقایسه با جسمیتابین، موجب بهبود بقای بیماران می‌شود، اما با افزایش خطر سمیت دارویی همراه است (جدول ۲-۱۱۲).

### مسیر آینده

تشخیص زودرس سرطان لوزالمعده و درمان آینده آن، مبتنی بر شناسایی بهتر مسیرهای ملکولی دخیل در ایجاد این بیماری است. این شناخت نهایتاً به کشف داروهای جدیدتر و همچنین شناسایی بیمارانی که احتمالاً بیشترین بهره را از درمان‌های هدفمند خواهند برد، منجر می‌گردد.

تأثیری نداشته است. با این حال، متآنالیز این پژوهش و دو کارآزمایی شاهددار تصادفی دیگر دال بر بهبود بقا با GEM-CAP است. افزودن ارلوتینیب (نوعی مولکول کوچک مهار کننده گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) به جسمیتابین در شرایط بیماری پیشرفته، باعث ایجاد فوایدی می‌شود که از نظر آماری مهم هستند ولی از نظر بالینی اندک می‌باشند. در یک کارآزمایی فاز ۳ که به شرکت آن دسته از بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک لوزالمعده که دارای وضعیت عملکردی خوبی بودند، محدود شد، مشخص گردید ترکیب 5FU/FA، ایرینوتکان<sup>۱</sup> و اگزالی‌پلاتین<sup>۲</sup>

## بخش سوم

### بیماری‌های کبد و مجاری صفراوی و پانکراس

## نحوه برخورد با بیمار مبتلا به بیماری کبدی

۳۵۷

Marc G. Ghany  
Jay H. Hoofnagle

در بیشتر موارد، با شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و انجام تعداد اندکی آزمون‌های آزمایشگاهی می‌توان به تشخیص صحیح بیماری کبدی دست یافت. در بعضی موارد، بررسی‌های رادیولوژیک کمک‌کننده بوده و حتی در واقع، ارزش تشخیصی دارند. بیوپسی کبد به عنوان "معیار استاندارد" در ارزیابی بیماری کبد مطرح می‌شود اما امروزه بیشتر با هدف تعیین مرحله بیماری و درجه تمایز بافتی بکار می‌رود تا برای تشخیص. این فصل، مقدمه‌ای بر تشخیص و درمان بیماری‌های کبدی است. در این فصل، ساختمان و کارکرد کبد، تظاهرات بالینی اصلی بیماری‌های کبدی، و استفاده از شرح حال بالینی، معاینه فیزیکی، آزمون‌های آزمایشگاهی، بررسی‌های تصویربرداری، و بیوپسی کبد بطور خلاصه مورد بحث قرار می‌گیرند.

### ساختمان و کارکرد کبد

کبد، بزرگترین عضو بدن، با وزن ۱ تا ۱٫۵ کیلوگرم بوده و ۱٫۵ تا ۲٫۵ درصد از توده بدون چربی بدن را تشکیل می‌دهد. اندازه و شکل کبد متغیر بوده و معمولاً با شکل عمومی بدن - بلند و لاغر یا کوتاه و چهارگوش - متناسب است. کبد در ربع فوقانی راست شکم، زیر دنده‌های تحتانی راست و دیافراگم قرار گرفته است و به میزان متغیری به ربع فوقانی چپ شکم گسترش می‌یابد. کبد به وسیله اتصالات لیگامانی به دیافراگم، صفاق، عروق بزرگ و اعضای گوارشی فوقانی، در محل خود ثابت شده است. کبد دارای جریان خون دوگانه است، حدود ۲۰٪ از جریان خون کبد، خون اکسیژن‌دار از شریان کبدی، و ۸۰٪ خون غنی از مواد مغذی از ورید باب<sup>۱</sup>

است که از معده، روده‌ها، لوزالمعده و طحال منشأ می‌گیرد. اکثر سلولهای کبدی راهباتوسیت‌ها تشکیل می‌دهند که دوسوم از توده کبدی را به خود اختصاص می‌دهند. انواع دیگر سلول‌های موجود در کبد عبارت‌اند از: سلول‌های کوپفر (اعضای دستگاه رتیکولاندوتلیال)، سلول‌های ستاره‌ای<sup>۲</sup> (سلول‌های ایتو<sup>۳</sup> یا ذخیره‌کننده چربی)، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های عروق خونی، سلول‌های مجاری صفراوی، و سلول‌های ساختمان‌های پشتیبان. ساختار بافت کبد در زیر میکروسکوپ نوری به صورت لبولی به نظر می‌رسد، به صورتی که نواحی باب در قسمت محیطی و وریدهای مرکزی در مرکز هر لبول کبدی قرار می‌گیرند. اما از نقطه نظر کارکردی، کبد از آسینوس‌ها تشکیل شده است. خون شریان کبدی و وریدباب از نواحی باب (zone 1) به آسینوس وارد شده، پس از عبور از سینوزویدها، به وریدهای کبدی انتهایی (zone 3) جریان می‌یابد. هپاتوسیت‌هایی که بین این دو ناحیه قرار گرفته‌اند zone-2 را می‌سازند. در نظر گرفتن آسینوس به عنوان واحد فیزیولوژیک کبد، دارای این مزیت است که می‌توان الگوهای ریخت‌شناسی و ناحیه‌بندی بسیاری از بیماری‌های عروقی و صفراوی کبد را که با استفاده از ساختار لبولی قابل توضیح نیست، توضیح داد.

نواحی باب<sup>۴</sup> کبد از سیاهرگ‌ها و سرخرگ‌های کوچک، مجاری صفراوی کوچک و مجاری کوچک لنفاوی تشکیل شده‌اند که در یک استرومای شل ماتریکس حمایت‌کننده و مقادیر اندکی کلاژن جای گرفته‌اند. خون جریان یافته در نواحی باب، وارد سینوزویدها شده و از ناحیه ۱ به ناحیه ۳ آسینوس عبور کرده و به وریدهای انتهایی کبدی (وریدهای مرکزی) تخلیه می‌شود. صفرا ترشح‌شده، به طور معکوس جریان می‌یابد (یعنی از ناحیه ۳ به ناحیه ۱). سینوزویدها از یک لایه سلول‌های اندوتلیال پوشیده شده‌اند که دارای سوراخ‌های باز با اندازه متغیر هستند. پلاσμα آزادانه از این سوراخ‌ها می‌گذرد اما سلول‌های خونی نمی‌توانند عبور کنند. بنابراین در فضای زیر اندوتلیالی دیس<sup>۵</sup>، پلاσμα در تماس مستقیم با هپاتوسیت‌ها است.

هپاتوسیت‌ها دارای دو قطب کاملاً متفاوت هستند. سطح قاعده‌ای - جانبی هپاتوسیت‌ها، فضای دیس را می‌پوشاند و به وسیله تعداد زیادی میکروویلی پوشیده شده است که

1- portal vein

2- stellate cells

3- Ito cells

4- portal areas

5- Disse

یک پمپ مکانیکی، غشای دیالیز یا تجویز مخلوطی از هورمون‌ها، پروتئین‌ها و عوامل رشد این کارکردها را تأمین نمود.

## بیماری‌های کبد

در حالی که بیماری‌های کبدی، علل بسیاری دارد (جدول ۱-۳۵۷)، اما معمولاً از لحاظ بالینی با چند الگوی مشخص تظاهر می‌کنند که به انواع بیماری سلول کبدی، بیماری کلتستازی (انسدادی) و یا مختلط طبقه‌بندی می‌شوند. در بیماری‌های سلول کبدی<sup>۱</sup> (مانند هپاتیت ویروسی و بیماری الکلی کبد)، ویژگی‌های آسیب، التهاب و نکروز کبدی غالب هستند. در بیماری‌های کلتستازی<sup>۲</sup> (مانند سنگ صفراوی، یا انسداد بدخیم جریان صفرا، سیروز صفراوی اولیه، و بعضی از بیماری‌های کبدی ناشی از داروها)، ویژگی‌های توقف جریان صفرا غالب دارند. در الگوی مختلط، هم خصوصیات آسیب به سلولهای کبدی و هم آسیب کلتستازی وجود دارند (مانند انواع کلتستازی هپاتیت ویروسی و بسیاری از بیماریهای کبدی ایجادشده توسط دارو). علایم اصلی و الگوی بروز آنها می‌توانند به سرعت تشخیص بیماری را مطرح سازند، به‌خصوص هنگامی که عوامل خطر عمده، از قبیل سن و جنس بیمار و سابقه تماس با عوامل خطر یا رفتارهای خطرناک در نظر گرفته شوند.

علائم بارز بیماری کبدی عبارت‌اند از: زردی، خستگی، خارش، درد ربع فوقانی راست شکم، تهوع، اتساع شکم، کاهش اشتها و خونریزی روده‌ای. با این حال، اکنون بسیاری از موارد بیماری کبدی در افراد بدون علامتی تشخیص داده می‌شود که به عنوان قسمتی از بررسی معمول جسمی یا غربالگری برای اهدای خون، یا جهت استخدام یا بیمه، از آنها آزمون‌های بیوشیمیایی کبد به عمل آمده و اختلالاتی در این آزمون‌ها یافت شده است. دردسترس بودن گسترده آزمون‌های کبدی، تشخیص وجود آسیب کبدی، و همچنین رد کردن وجود آسیب در موارد مشکوک را امکان‌پذیر ساخته است.

ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری کبدی باید در جهت دستیابی به اهداف زیر هدایت شود: (۱) تشخیص سبب‌شناختی بیماری، (۲) تخمین شدت بیماری

فعالیت اندوستیتوزی و پینوسیتوزی دارند و برداشت مولکول‌های مغذی، پروتئین‌ها و سایر مولکول‌ها به صورت فعال و غیرفعال را به عهده دارند. قطب رأسی هپاتوسیت‌ها، غشاهای کانالیکولی را به‌وجود می‌آورد که از طریق این غشاهای مواد صفراوی ترشح می‌شوند. کانالیکول‌های بین هپاتوسیت‌ها، شبکه‌ای ظریف را به‌وجود می‌آورند که در نزدیکی نواحی باب به هم پیوسته، مجاری صفراوی را به‌وجود می‌آورند. سلول‌های کوپفر معمولاً در فضای عروقی سینوزویدی قرار دارند و بزرگترین گروه ماکروفاژهای ساکن در بافت‌ها را در بدن تشکیل می‌دهند. سلول‌های ستاره‌ای در فضای دیس قرار دارند اما در حالت معمول چندان مشخص نیستند مگر هنگامی که فعال شده، و شروع به تولید کلاژن و ماتریکس کنند. هنگامی که خون از بین لوبول‌ها عبور می‌کند، گویچه‌های قرمز خون در فضای سینوزویدی باقی می‌مانند اما گویچه‌های سفید خون قادرند از خلال یا اطراف سلول‌های اندوتلیال به فضای دیس مهاجرت کرده، و از آنجا به نواحی باب وارد شوند جایی که می‌توانند از طریق مجاری لنفاوی به گردش خون بازگردند.

هپاتوسیت‌ها نقش‌های حیاتی و متعددی در برقراری و حفظ ثبات محیط داخلی بدن و سلامتی فرد ایفا می‌کنند. این کارکردها عبارت‌اند از: تولید اکثر پروتئین‌های ضروری سرم (آلبومین، پروتئین‌های حامل، عوامل انعقادی، بسیاری از عوامل رشد و هورمون‌ها)، تولید صفرا و مواد حامل آن (اسیدهای صفراوی، کلتسترول، لسیتین، فسفولیپیدها)، تنظیم مواد مغذی (گلوکز، گلیکوژن، لیپیدها، کلتسترول، اسیدهای آمینه)، و متابولیسم و کنژوگه کردن ترکیبات چربی‌دوست (بیلی‌روبین، آنیون‌ها، کاتیون‌ها، داروها) برای دفع از طریق صفرا یا ادرار. چندگانه بودن و تنوع کارکردهای کبد، ارزیابی این فعالیت‌ها را برای بررسی فعالیت کبد دچار مشکل می‌سازد. رایج‌ترین آزمون‌های "کارکرد" کبدی شامل اندازه‌گیری سطح سرمی بیلی‌روبین، آلبومین و زمان پروترومبین هستند. سطح سرمی بیلی‌روبین، نشانگر فعالیت کنژوگاسیون و دفعی کبد است؛ سطح سرمی آلبومین و زمان پروترومبین، میزان تولید پروتئین‌ها را منعکس می‌سازد. سطوح غیرطبیعی بیلی‌روبین، آلبومین و زمان پروترومبین، نشانه‌های بارز اختلالات کارکرد کبدی هستند. نارسایی واضح کبدی با حیات سازگار نیست و کارکردهای کبد بقدری پیچیده و متعدد هستند که نمی‌توان به وسیله

هیپربیلیروبینمی ارثی	گرفتاری کبد در بیماری‌های سیستمیک
سندرم ژلیبرت	سارکوئیدوز
سندرم کریگلر - نجار تیپ I و II	آمیلوئیدوز
سندرم دوبین - جانسون	بیماری‌های ذخیره‌ای گلیکوزن
سندرم روتور	بیماری سلیاک
<b>هیپاتیت ویروسی</b>	سل
هیپاتیت A	عفونت مایکوباکتریوم آویوم اینتراسلولار
هیپاتیت B	<b>سندرم‌های کلسازی</b>
هیپاتیت C	کلساز خوش‌خیم پس از عمل
هیپاتیت D	زردی ناشی از سیسیس
هیپاتیت E	زردی ناشی از تغذیه کامل تزریقی (TPN)
سایرین (هیپاتیت ناشی از ویروس اِشتاین بار (منونوکلئوز)، هریس ویروس، آدنوویروس)	کلساز حاملگی
هیپاتیت با علت ناشناخته (کریپتوزیک)	کلانزیت و کله‌سیستیت
<b>بیماری‌های ایمنی و خودایمنی کبد</b>	انسداد برون‌کبدی مجاری صفراوی (سنگ، تنگی، سرطان)
سیروز صفراوی اولیه	آنرزی مجاری صفراوی
هیپاتیت خودایمن	بیماری کارولی (Caroli)
کلانزیت اسکروزان	کریپتوسپوردیوز
سندرم‌های همپوشان (overlap)	<b>بیماری کبدی ناشی از داروها</b>
بیماری پیوند علیه میزبان	الگوهای بیماری سلول‌های کبدی (ایزونیازید، استامینوفن)
رد پیوند آلوگراف	الگوهای کلسازی (متیل تستوسترون)
<b>بیماری‌های ژنتیکی کبد</b>	الگوهای مختلط (سولفونامیدها، فنی توئین)
کمبود $\alpha_1$ -آنتی تریپسین	تجمع میکرو و ماکرووزیکولار چربی <sup>۳</sup> (متوترکسات، fialuridine)
هموکروماتوز	<b>آسپ عروقی</b>
بیماری ویلسون	بیماری انسدادی وریدی
کلساز درون کبدی راحه خوش‌خیم	سندرم بود - کیاری
کلساز درون کبدی و پیشرونده خانوادگی تیپ‌های I تا III	هیپاتیت ایسکمیک
سایرین (گالاکتوزومی، تیروزینمی، فیروزکیستیک، بیماری Niemann-Pick <sup>۱</sup> ، بیماری گوشه)	احتقان غیرفعال کبد
<b>بیماری الکلی کبد</b>	ترومبوز ورید باب
کبد چرب حاد	هیپربلازی ترمیمی گرهِک‌دار (ندولار)
هیپاتیت الکلی حاد	<b>ضایعات توده‌ای</b>
سیروز لاینک (Laënnec)	کارسینوم سلول کبدی
<b>کبد چرب غیرالکلی</b>	کلانژیوکارسینوم
استئاتوز	آدنوم
هیپاتیت چرب <sup>۲</sup>	هیپربلازی گرهِک‌دار کانونی <sup>۴</sup>
<b>کبد چرب حاد حاملگی</b>	تومورهای متاستاتیک
	آبسه
	کیست‌ها
	همانژیوم

(۱) در متن کتاب اصلی با املاي Newman-Pick نوشته شده که غلط است و در ترجمه اصلاح شده است -م.

(۲) Steatohepatitis

(۳) micro and macro vesicular steatosis

(۴) focal nodular hyperplasia

به‌ندرت طول کشیده یا شدید است. بی‌اشتهایی، همراه با کاهش وزن، بطور شایع در بیماری‌های حاد کبدی روی می‌دهد اما در بیماری مزمن کبدی نادر است؛ به استثنای مواردی که سیروز وجود دارد و پیشرفته می‌باشد. اسهال در بیماری کبدی ناشایع است، به استثنای موارد زردی شدید، که به دلیل کمبود اسیدهای صفراوی در روده، استئاتوره می‌تواند روی دهد.

ناراحتی یا درد ربع فوقانی راست شکم (درد کبدی) در بسیاری از بیماری‌های کبدی رخ می‌دهد و معمولاً با درد خیزی (تندرنس) ناحیهٔ روی کبد همراه است. درد، ناشی از کشش یا تحریک کیسول گلیسون است که کبد را احاطه کرده و غنی از پایانه‌های عصبی می‌باشد. درد شدید، بیشتر در بیماری‌های کیسهٔ صفرا، آبسهٔ کبد، و بیماری انسدادی وریدی شدید دیده می‌شود، اما گاهی در هپاتیت حاد نیز وجود دارد.

خارش که در بیماری حاد کبدی رخ می‌دهد، در موارد زردی انسدادی به‌صورت زود هنگام (به‌علت انسداد صفراوی یا کلسناز ناشی از داروها) و در بیماری‌های سلول‌های کبدی (هپاتیت حاد) تا حدودی دیرتر دیده می‌شود. خارش در بیماری‌های مزمن کبدی نیز روی می‌دهد و علامت بارز بیماری‌های کلسنازی، مانند سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکروزان بوده و اغلب قبل از بروز زردی ظاهر می‌شود. با این حال، خارش در هر بیماری کبدی، بخصوص هنگامی که سیروز وجود دارد، می‌تواند روی دهد.

زردی، علامت اصلی<sup>۵</sup> بیماری کبدی و احتمالاً، قابل‌اعتمادترین شاخص شدت بیماری است. بیماران معمولاً قبل از اینکه متوجه زردی اسکلا شوند، تیره‌شدن رنگ ادرار را گزارش می‌کنند. زردی به‌ندرت با سطح بیلی‌روبین کمتر از  $43 \mu\text{mol/L}$  ( $2.5 \text{mg/dL}$ ) ایجاد می‌شود. در موارد شدیدتر کلسناز، کمرنگ‌شدن مدفوع و استئاتوره (مدفوع چرب) نیز رخ می‌دهد. زردی بدون تیره‌شدن رنگ ادرار معمولاً نشانه‌دهندهٔ هیپر بیلی‌روبینی غیرمستقیم (غیرکنژوگه) می‌باشد که علامت بارز کم‌خونی همولیتیک و اختلالات ژنتیکی کنژوگاسیون بیلی‌روبین است. نوع شایع و خوش‌خیم این اختلالات، سندرم ژیلبرت و نوع نادر و شدید آنها، سندرم کریگلر - نجار است. سندرم ژیلبرت در بالغ بر ۵٪

(درجه‌بندی)<sup>۱</sup>، و (۳) تعیین مرحلهٔ بیماری (مرحله‌بندی)<sup>۲</sup>. تشخیص باید بر تعیین گروه بیماری (آسیب سلول‌های کبدی، آسیب کلسنازی و یا مختلط)، و تشخیص خاص سبب‌شناختی متمرکز باشد. درجه‌بندی بیماری به معنای ارزیابی شدت یا فعالیت بیماری - فعال یا غیرفعال، و خفیف، متوسط یا شدید - می‌باشد. مرحله‌بندی بیماری، به معنای تعیین وضعیت بیماری در مسیر طبیعی آن است - زود هنگام یا دیررس؛ یا قبل از سیروز، سیروز، یا مرحلهٔ نهایی<sup>۳</sup>. هدف این فصل، ارائه مفاهیم اصلی و کلی در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری کبدی است که به دستیابی به تشخیص‌هایی که در فصول بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند، کمک می‌کنند.

### شرح حال بالینی

شرح حال بالینی باید بر علائم بیماری کبدی - ماهیت، الگوی بروز و پیشرفت آنها - و عوامل خطر ساز احتمالی برای بیماری کبدی متمرکز باشد. علائم بیماری کبدی عبارت‌اند از: علائم عمومی مانند خستگی، ضعف، تهوع، کاهش اشتها، و حالت رنجوری و علائم اختصاصی تر کبدی، مانند زردی، ادرار تیره‌رنگ، مدفوع بی‌رنگ، خارش، درد و نفخ شکم. علائم همچنین ممکن است وجود سیروز، بیماری کبدی مرحله نهایی، یا عوارض سیروز مانند فشارخون باب را مطرح سازند. عموماً مجموعه‌ای از علائم و الگوی بروز آنها - بجای یک علامت خاص - به یک تشخیص خاص اشاره می‌کنند.

خستگی، شایع‌ترین و مشخص‌ترین علامت بیماری کبدی است. این علامت به‌صورت مختلف مانند بی‌حالی<sup>۴</sup>، ضعف، بی‌حوصلگی، رنجوری، افزایش نیاز به خواب، کمبود بنیه، و کاهش انرژی توصیف می‌گردد. خستگی مربوط به بیماری کبدی به‌ویژه پس از فعالیت یا ورزش بروز می‌کند و به‌ندرت پس از استراحت کافی ایجاد شده یا شدت می‌یابد (خستگی "بعدازظهر" بجای خستگی "صبحگاهی"). خستگی در بیماری کبدی غالباً متناوب بوده و شدت آن از ساعتی تا ساعت دیگر و در روزهای مختلف، متغیر می‌باشد. در بعضی بیماران روشن نیست که خستگی ناشی از بیماری کبدی است یا ناشی از سایر مشکلات، از قبیل تنش، اضطراب، اختلالات خواب، یا بیماری‌های همراه می‌باشد.

تهوع در موارد شدیدتر بیماری کبدی رخ می‌دهد و ممکن است با خستگی همراه باشد یا با بوی غذاها یا خوردن غذای چرب ایجاد شود. استفراغ نیز ممکن است رخ دهد اما

1- grading

2- staging

3- end-stage

4- lethargy

5- hallmark

جمعیت دیده می‌شود؛ زردی در این سندرم پس از گرسنگی و در هنگام استرس، واضح تر است.

عوامل خطر ساز عمده بیماری کبدی که باید در شرح حال بالینی به آنها توجه شود، عبارت‌اند از: جزئیات نحوه مصرف الکل، داروها (شامل ترکیبات گیاهی، قرص‌های جلوگیری از بارداری، و داروهایی که بدون نیاز به نسخه پزشک مصرف می‌شوند)، رفتارهای فردی، فعالیت‌های جنسی، مسافرت، تماس با افراد دچار زردی یا سایر افراد با خطر بالا، استفاده از مواد مخدر تزریقی، جراحی اخیر، انتقال خون یا فرآورده‌های خونی در گذشته یا اخیراً، شغل، تماس اتفاقی با خون یا فرورفتن سرسوزن به بدن، و سابقه خانوادگی بیماری کبدی.

برای بررسی خطر هپاتیت ویروسی، پرسیدن تاریخچه دقیق فعالیت‌های جنسی از اهمیت خاصی برخوردار است و باید شامل تعداد شرکای جنسی در طول زندگی، و برای مردان، سابقه داشتن روابط جنسی هموسکچوال (با مردان)، باشد. تماس جنسی یک روش شایع انتقال هپاتیت B می‌باشد، اما انتقال هپاتیت C به ندرت از این راه صورت می‌گیرد. سابقه خانوادگی هپاتیت، بیماری کبدی و سرطان کبد نیز مهم است. انتقال مادر - نوزاد در هپاتیت B و C رخ می‌دهد. اکنون با انجام ایمن‌سازی فعال و غیرفعال نوزاد در زمان تولد، می‌توان از انتقال عمودی هپاتیت B جلوگیری نمود. انتقال عمودی هپاتیت C نادر است، اما هیچ روشی موثقی برای پیشگیری از آن وجود ندارد. انتقال در مادرانی که به طور همزمان آلوده به HIV هستند، شایع تر است. همچنین، زایمان طولانی و دشوار، پارگی زودرس کیسه آب و پایش (مانیتورینگ) جنین در رحم مادر در میزان بروز آن تأثیر دارند. سابقه مصرف مواد مخدر تزریقی، حتی در گذشته دور، در بررسی خطر هپاتیت B و C از اهمیت چشمگیری برخوردار است. در حال حاضر، استفاده از مواد مخدر تزریقی، شایعترین عامل خطر ساز برای ابتلا به هپاتیت C می‌باشد. دریافت خون و فرآورده‌های خونی، اکنون دیگر به عنوان یک عامل خطر ساز مهم برای هپاتیت حاد ویروسی محسوب نمی‌شود. با این حال، دریافت خون قبل از ایجاد روش‌های ایمنولوژیک حساس ارزیابی آنزیمی برای آنتی‌بادی ضد ویروس هپاتیت C (آنتی - HCV) در سال ۱۹۹۲، یک عامل خطر ساز مهم برای هپاتیت C مزمن محسوب می‌گردد. انتقال خون قبل از سال ۱۹۸۶، زمانی که غربالگری برای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن مرکزی هپاتیت B (آنتی -

HbC) آغاز گردید، نیز برای ابتلا به هپاتیت B عامل خطر محسوب می‌شود. مسافرت به مناطق رو به توسعه جهان، تماس با افراد دچار زردی، و تماس با کودکان کم سن در مهدکودک، عوامل خطر برای ابتلا به هپاتیت A هستند. خالکوبی و سوراخ کردن بدن<sup>۱</sup> (برای هپاتیت B و C) و خوردن صدف (برای هپاتیت A) اغلب به عنوان عوامل خطر ساز ذکر می‌شوند، اما در واقع به ندرت باعث انتقال هپاتیت می‌شوند.



هپاتیت E یکی از علل شایع تر زردی در آسیا و آفریقا محسوب می‌شود ولی در کشورهای پیشرفته ناشایع است. اخیراً مواردی از هپاتیت E غیر مرتبط با سفر<sup>۲</sup> در کشورهای پیشرفته مانند ایالات متحده گزارش شده است. به نظر می‌رسد که این موارد در اثر سوبه‌هایی از ویروس هپاتیت E به وجود می‌آیند که در خوک و بعضی حیوانات وحشی، بومی هستند (ژنوتیپ ۳ و ۴). با این که موارد گهگاهی بیماری در ارتباط با مصرف گوشت خوک یا شکار (گوزن و گراز وحشی) خام یا نیم پز دیده شده است، اما اکثر موارد هپاتیت E بدون تماس شناخته شده و اغلب در مردان مسن بدون عوامل خطر معمول هپاتیت ویروسی رخ می‌دهد. عفونت هپاتیت E در افراد با نقص ایمنی (مانند دریافت کنندگان پیوند، بیماران دریافت کننده شیمی درمانی یا بیماران مبتلا به عفونت HIV) به فرم مزمن تبدیل شود. در هپاتیت E مزمن آنزیم‌های سرم غیر طبیعی هستند اما شاخص‌های هپاتیت B یا C وجود ندارند.

تاریخچه مصرف الکل در بررسی علت بیماری کبدی و همچنین، برنامه‌ریزی درمان و توصیه‌ها مهم است. برای مثال، در ایالات متحده حداقل ۷۰٪ از بزرگسالان مقداری الکل مصرف می‌کنند، اما مصرف زیاد الکل، کمتر شایع می‌باشد. در نظرسنجی‌های جمعیتی، تنها ۵٪ افراد بیش از ۲ بار در روز الکل مصرف می‌کردند و میزان متوسط مصرف الکل در هر بار، ۱۱ تا ۱۵ گرم بوده است. مصرف الکل، احتمالاً به میزان بیش از ۲ بار در روز (۳۳ تا ۴۵ گرم) در مردان، با افزایش و بیش از سه بار در روز (۳۳ تا ۴۵ گرم) در مردان، با افزایش میزان بیماری الکلی کبد مرتبط می‌باشد. اکثر بیماران دچار سیروز الکلی، مصرف روزانه بسیار بیشتری داشته‌اند و قبل از بروز بیماری کبدی، به مدت ۱۰ سال یا بیشتر مقادیر زیاد الکل مصرف کرده‌اند. در بررسی نحوه مصرف الکل، باید

۱- مثل سوراخ کردن گوش یا بینی برای گوشواره - م.

جدول ۲-۳۵۷ پرسشنامه CAGE*	
سرورژه	پرسش
C	آیا هیچگاه احساس کرده‌اید که باید مصرف الکل را متوقف سازید؟ (Cut down)
A	آیا تاکنون افراد دیگر با انتقاد از مصرف الکل توسط شما، باعث عصبانیت و رنجیدگی شما شده‌اند؟ (Annoyed)
G	آیا تاکنون هیچگاه احساس گناه یا بدبودن دربارهٔ مصرف الکل کرده‌اید؟ (Guilty)
E	آیا تاکنون هیچگاه صبح ناشتا برای تقویت اعصاب خود یا خلاص شدن از حماری صبحگاهی، الکل مصرف کرده‌اید؟ (Eye - opener)

\* یک پاسخ "مثبت" باید شک به وجود یک مشکل در مصرف الکل را برانگیزد، و بیش از یک پاسخ مثبت، قویاً وجود سوء مصرف یا وابستگی به الکل را مطرح می‌کند.

### معاینهٔ فیزیکی

سابقهٔ خانوادگی بیماری کبدی یا اختلالات عصبی - روانی، باید بررسی از نظر بیماری ویلسون انجام شود. سابقهٔ خانوادگی سیروز، دیابت، یا نارسایی غدد درون‌ریز و بروز بیماری کبدی در بزرگسالی، بیماری هموکروماتوز را مطرح می‌کند و باید وضعیت آهن سریعاً بررسی شود. در بیماران بزرگسالی که بررسی آهن بدن، اختلالی نشان می‌دهد، تعیین ژنوتیپ ژن *HFE* برای جهش‌های *C282Y* و *H63D* که ویژهٔ هموکروماتوز ژنتیکی هستند، ضروری می‌باشد. در بچه‌ها و بزرگسالان با افزایش سطح آهن، سایر علل هموکروماتوز غیرمرتبط با ژن *HFE* باید جستجو شود. چنانچه سابقهٔ خانوادگی آمفیوزم وجود دارد، باید سطح  $\alpha_1$  آنتی تریپسین ( $\alpha_1$  AT) بررسی شود و در صورت پایین بودن سطح این آنزیم، بررسی از نظر ژنوتیپ مهارکنندهٔ پروتئاز سطح (*Pi*) انجام شود.

در معاینهٔ فیزیکی بیماری که علایم بالینی یا یافته‌های آزمایشگاهی اختلال عملکرد کبدی را ندارد، به‌ندرت شواهد اختلال کارکرد کبدی مشاهده می‌شود و اکثر نشانه‌های بالینی بیماری کبد، غیراختصاصی برای یک تشخیص هستند. بنابراین، معاینهٔ فیزیکی بجای آنکه جایگزین نیاز به برخوردهای تشخیصی دیگر شود، معمولاً آنها را تکمیل می‌کند. در بسیاری از بیماران، معاینهٔ فیزیکی طبیعی است مگر آنکه بیماری، حاد یا شدید و پیشرفته باشد. با این حال معاینهٔ فیزیکی از این جنبه دارای اهمیت است که ممکن است اولین شواهد نارسایی کبدی، افزایش فشارخون باب، و عدم جبران اختلال کبدی را آشکار سازد. به علاوه، معاینهٔ فیزیکی می‌تواند علائمی را که مرتبط با عوامل خطر یا یافته‌ها یا بیماری‌های مرتبط هستند، آشکار کند که نهایتاً به یک تشخیص خاص منتهی می‌شود.

شواهد فیزیکی بارز بیماری کبدی عبارت‌اند از: زردی، بزرگی کبد، حساسیت کبد، بزرگی طحال، آنژیوم عنبکوتی، اریتم کف‌دستی، و علایم خارانندن پوست<sup>۱</sup>. نشانه‌های بیماری کبدی پیشرفته عبارت‌اند از: تحلیل رفتن عضلات، آسیت، ادم، وریدهای شکمی متسع، بوی بد تنفس ناشی از

وجود سوء مصرف یا وابستگی به الکل مورد توجه قرار گیرد. الکلیسم معمولاً براساس الگوهای رفتاری و نتایج مصرف الکل، و نه براساس مقدار الکل مصرفی، تعریف می‌شود. سوء مصرف<sup>۱</sup>، به معنای الگوی تکراری مصرف الکل می‌باشد که بر وضعیت اجتماعی، خانوادگی، شغلی، و یا سلامتی شخص اثرات مضر می‌گذارد. وابستگی<sup>۲</sup> به معنای رفتارهای جستجوی الکل، علیرغم اثرات مضر آن می‌باشد. تعداد زیادی از افراد الکلیک، سوء مصرف و وابستگی الکل را با هم دارند، اما وابستگی به الکل، مرحله‌ای شدیدتر و پیشرفته‌تر از الکلیسم در نظر گرفته می‌شود. یک روش مفید از نظر بالینی برای تشخیص سوء مصرف و وابستگی الکل، استفاده از پرسشنامه CAGE (جدول ۲-۳۵۷) می‌باشد، که در تمام شرح‌حالهای پزشکی، استفاده از آن توصیه می‌شود.

سابقهٔ خانوادگی نیز در بررسی بیماری کبدی می‌تواند مفید باشد. علل خانوادگی بیماری کبدی عبارت‌اند از: بیماری ویلسون، هموکروماتوز، کمبود آلفایک آنتی تریپسین و بیماری‌های کبدی ارثی اطفال که کمتر شایع هستند، مانند کلستاز درون کبدی خانوادگی<sup>۳</sup> (FIC)، کلستاز درون کبدی راجعهٔ خوش‌خیم<sup>۴</sup> (BRIC)، و سندرم آلاژیل<sup>۵</sup>. در صورت شروع بیماری شدید کبدی از کودکی یا نوجوانی، همراه با

1- abuse  
2- dependenee  
3- familial intrahepatic cholestisis  
4- benign recurrent intrahepatic cholestisis  
5- Alagille syndrome  
6- excoriations

نارسایی کبدی<sup>۱</sup>، آسترکسیس<sup>۲</sup>، گیجی، استوپور و اغما. در مردان مبتلا به سیروز (به‌ویژه سیروز الکلی) ممکن است نشانه‌های افزایش استروژن خون، نظیر ژینکوماستی، آتروفی بیضه، و تغییر الگوی مردانه توزیع مو، دیده شوند. بهترین روش معاینه زردی، مشاهده اسکلرا زیر نور طبیعی است. در افراد دارای پوست روشن، رنگ زرد پوست ممکن است واضح باشد. در افراد دارای پوست تیره، در غشاهای مخاطی زیر زبان می‌توان زردی را مشاهده نمود. در صورتی که سطح بیلی‌روبین سرم کمتر از  $43 \mu\text{mol/L}$  (۲.۵mg/dL) باشد، به‌ندرت زردی قابل مشاهده است اما طی دوره بهبودی از یرقان، زردی ممکن است با سطح بیلی‌روبین پایین‌تر از این مقدار نیز قابل مشاهده باشد (زیرا بیلی‌روبین کثروگه به پروتئین‌ها و بافت‌ها اتصال یافته است).

آنژیوم عنکبوتی و اریتم کف دست در بیماری حاد و مزمن کبدی ایجاد می‌شوند و ممکن است بخصوص در افراد مبتلا به سیروز، واضح باشند، اما این علائم ممکن است در افراد طبیعی و اغلب در حاملگی نیز دیده شوند. آنژیوم‌های عنکبوتی، آرتریول‌های سطحی و پیچ‌وخمداری هستند که برخلاف تالانژکتازی‌های ساده، معمولاً از قسمت مرکزی به سمت خارج پرمی‌شوند. آنژیوم‌های عنکبوتی تنها در بازوها، صورت و بالاتنه ایجاد می‌شوند؛ این ضایعات ممکن است نبض‌دار باشند و تشخیص آنها در افراد دارای پوست تیره ممکن است دشوار باشد.

بزرگی کبد (هپاتومگالی) یک نشانه قابل اعتماد از بیماری کبدی نیست زیرا اندازه و شکل کبد، متغیر بوده و ارزیابی فیزیکی اندازه کبد از طریق دق و لمس، دشوار است. بزرگی شدید کبد علامت بارز سیروز، بیماری انسدادی وریدی، اختلالات ارتشاحی مانند آمیلوئیدوز، تومورهای اولیه یا متاستاتیک کبد، و هپاتیت الکلی است. بررسی دقیق لبه کبد ممکن است سفتی غیرطبیعی، نامنظمی سطح کبد، یا ندول‌های واضح را نشان دهد. احتمالاً قابل اعتمادترین یافته فیزیکی در معاینه کبد، تندرns کبدی است. با مقایسه دق ربع فوقانی راست و چپ شکم، وجود ناراحتی هنگام لمس یا فشار بر کبد را باید به دقت بررسی کرد.

بزرگی طحال (اسپلنومگالی) در بسیاری از بیماری‌های پزشکی رخ می‌دهد ولی می‌تواند یک یافته فیزیکی بی‌سروصدا اما مهم در بیماری کبدی باشد. با استفاده از

سونوگرافی طحال می‌توان این یافته فیزیکی را تأیید نمود. نشانه‌های بیماری کبدی پیشرفته عبارت‌اند از: تحلیل رفتن عضلات، کاهش وزن، بزرگی کبد، خونمردگی زیر پوست<sup>۳</sup>، آسیت و ادم. بهترین شیوه برای تشخیص وجود آسیت، دق شکم برای شناسایی ماتیته جابجاشونده<sup>۴</sup> می‌باشد. در موارد مشکوک، استفاده از سونوگرافی، وجود آسیت را نشان خواهد داد. خیز (ادم) محیطی ممکن است در حضور یا عدم حضور آسیت روی دهد. عواملی که معمولاً در بیماران دچار بیماری پیشرفته کبدی در ایجاد خیز نقش دارند، کاهش سطح آلبومین خون، نارسایی وریدی، نارسایی قلبی، و داروها می‌باشند.

نارسایی کبدی به معنای بروز علائم یا نشانه‌های انسفالوپاتی کبدی در فرد دچار بیماری شدید حاد یا مزمن کبدی می‌باشد. اولین نشانه‌های انسفالوپاتی کبدی ممکن است مبهم و غیراختصاصی باشند، مانند تغییر در الگوی خواب، تغییر در شخصیت، بی‌قراری و تیرگی شعور. سپس گیجی<sup>۵</sup>، اختلال در موقعیت‌یابی<sup>۶</sup>، استوپور و در نهایت اغما ایجاد می‌شود. ممکن است در نارسایی حاد کبد، تحریک پذیری و مانیا رخ دهد. یافته‌های فیزیکی در این وضعیت عبارت‌اند از: آسترکسیس و لرزش شبیه بال زدن<sup>۷</sup> در بدن و زبان. بوی بد آمونیاک یا گندیدگی در هوای بازدمی، اغلب در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی دیده می‌شود، بخصوص هنگامی که شنت خون ورید باب به وریدهای دیگر، بدون عبور از کبد وجود داشته باشد. به این حالت، *fetor hepaticus* گفته می‌شود. در مواجهه با بیمار دچار اغما و گیجی، سایر علل (عمدتاً اختلالات الکترولیت‌ها، استفاده از داروهای آرامبخش، و نارسایی کلیوی یا تنفسی) باید رد شوند. وجود انسفالوپاتی کبدی در طی هپاتیت حاد، یک معیار تشخیصی مهم هپاتیت برق‌آسا<sup>۸</sup> و نشانه پیش‌آگهی بد است. در بیماری کبدی مزمن، انسفالوپاتی معمولاً توسط یک عارضه پزشکی از قبیل خونریزی گوارشی، دیورز بیش از حد، اورمی، دهیدراتاسیون، اختلالات الکترولیتی، عفونت، بی‌بوست و یا استفاده از ضددردهای مخدر ایجاد می‌شود. یک روش مفید برای ارزیابی انسفالوپاتی کبدی، معاینه

1- hepatic fetor

2- asterix

3- bruising

4- shifting dullness

5- confusion

6- disorientation

7- flapping tremor

8- Fulminant hepatitis

بخصوص بر اندام‌های تحتانی، مشخصه کرایوگلوبولینمی<sup>۱</sup> ناشی از هپاتیت C مزمن است اما در هپاتیت B مزمن نیز ممکن است رخ دهد.

بعضی نشانه‌های فیزیکی، علل اختصاصی بیماری‌های کبدی را نشان می‌دهند. حلقه‌های کایزر-فلشر<sup>۱۰</sup> در بیماری ویلسون ایجاد می‌شوند و از رسوب یک رنگدانه مس به رنگ قهوه‌ای - طلایی در غشای دسمه محیط قرنیه تشکیل یافته‌اند، این حلقه‌ها به خوبی با لامپ شکافدار<sup>۱۱</sup> مشاهده می‌شوند. جمع شدگی دوپویرتن<sup>۱۲</sup> و بزرگی غده پاروتید، حاکی از الکلیسم مزمن و بیماری الکلی کبد هستند. در بیماری متاستاتیک کبدی یا کارسینوم هپاتوسلولار اولیه، ممکن است نشانه‌های کاشکسی و تحلیل رفتن واضح باشند، همچنین کبد بزرگ و سفت و سمع برویی روی کبد نیز ممکن است وجود داشته باشد.

### تشخیص بیماری کبدی

علل عمده بیماری کبدی و ویژگی‌های کلیدی تشخیصی آنها در جدول ۳-۳۵۷ خلاصه شده است و در شکل ۱-۳۵۷، الگوریتم ارزیابی بیماران مشکوک به ابتلا به بیماری کبدی آمده است. ویژگی‌های اختصاصی هر تشخیص، در فصل‌های بعدی مورد بحث قرار گرفته است. شایعترین علل بیماری کبدی حاد شامل هپاتیت ویروسی (بخصوص هپاتیت A، B و C)، آسیب کبدی ناشی از داروها، کلانژیت و بیماری الکلی کبد هستند. برای تشخیص و درمان بیماری حاد کبدی معمولاً به انجام بیوپسی کبد نیاز نیست مگر در مواردی که علیرغم بررسی‌های بالینی و آزمایشگاهی کامل، تشخیص علت بیماری روشن نباشد. بیوپسی کبد می‌تواند در تشخیص بیماری کبدی ناشی از دارو و هپاتیت حاد الکلی مفید باشد.

شایعترین علل بیماری کبدی مزمن به ترتیب شیوع عبارت‌اند از: هپاتیت C مزمن، بیماری الکلی کبد، کبد چرب غیرالکلی، هپاتیت B مزمن، هپاتیت خودایمن، کلانژیت

دقیق وضعیت روانی و استفاده از آزمون ایجاد زنجیره اعداد<sup>۱</sup> است. این آزمون از ۲۵ دایره شماره‌دار تشکیل شده است و از بیمار خواسته می‌شود تا هرچه سریعتر با استفاده از مداد، این اعداد را به یکدیگر متصل کند. مدت زمان طبیعی برای انجام این آزمون، ۱۵ تا ۳۰ ثانیه است و در مراحل اولیه انسفالوپاتی کبدی بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد. سایر آزمون‌ها برای بررسی انسفالوپاتی کبدی عبارت‌اند از: نقاشی کردن اشیاء انتزاعی، یا مقایسه امضای شخص با امضاهای قبلی وی. روش‌های تشخیصی پیچیده‌تر مانند الکتروانسفالوگرافی و پتانسیل‌های برانگیخته بینایی<sup>۲</sup> می‌توانند انواع خفیف انسفالوپاتی را تشخیص دهند ولی به ندرت از نظر بالینی مفیدند.

سایر نشانه‌های بیماری کبدی پیشرفته عبارت‌اند از: فتق نافی ناشی از آسیت، هیدروتوراکس، وریدهای برجسته بر سطح شکم و کاپوت مدوز، که به علت باز شدن مجدد ورید نافی ایجاد می‌شود و از وریدهای جانبی تشکیل شده که از ناف به سمت خارج امتداد یافته‌اند. در بیماران مبتلا به سیروز، به علت احتباس مایعات و سدیم، افزایش برون‌ده قلبی، و کاهش مقاومت محیطی، نشانه‌های گردش خون هیپردینامیک همراه با پهن شدن فشار نبض<sup>۳</sup> ممکن است دیده شود. بیماران مبتلا به سیروز درازمدت و هیپرتانسیون پورت، مستعد ابتلا به سندرم کبدی - ریوی<sup>۴</sup> هستند که شامل تریاد (سه گانه) بیماری کبدی، همراه با هیپوکسمی، و شنت سرخرگی - سیاهرگی در ریه می‌باشد. ویژگی‌های سندرم هپاتوپولمونری شامل پلاتی‌پنه<sup>۵</sup> و ارتودزوکسی<sup>۶</sup> به معنای تنگی نفس و کاهش اشباع اکسیژنی می‌باشند که به طور متناقض در حالت ایستاده ایجاد می‌شوند. اندازه گیری اشباع اکسیژن به وسیله پالس اکسیمتری، تست غربالگری قابل اعتمادی برای وجود سندرم هپاتوپولمونری می‌باشد.

غالباً اختلالات و تغییرات پوستی متعددی در بیماری کبدی رخ می‌دهند. افزایش رنگدانه پوست، مشخصه بارز مراحل پیشرفته بیماری‌های کلستاتیک مزمن از قبیل سیروز صفراوی اولیه و کلانژیت اسکلروزان است. در این بیماری‌ها به علت احتباس و سطح سرمی بالای لیپیدها و کلسترول، گزانتلاسما<sup>۷</sup> و گزانتوم<sup>۸</sup>‌های تاندون‌ها به وجود می‌آیند. در صورتی که سطح آهن برای دوره‌ای طولانی بالا باشد، پوست به علت هموکروماتوز به رنگ خاکستری تیره در می‌آید. واسکولیت پوستی - مخاطی با پورپورای قابل لمس،

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1- trail-making test                                   | 2- visual evoked potentials |
| 3- widened pulse pressure                              | 4- hepatopulmonary syndrome |
| ایجاد تنگی نفس در حالت ایستاده و برطرف شدن : platypnea |                             |
| آن در حالت خوابیده (متضاد ارتوپنه) - م                 |                             |
| 6- orthodeoxiao  | 7- xanthelasma              |
| 8- xanthomata  | 9- cryoglobulinemia         |
| 10- Kayser - Fleischer rings                           |                             |
| 11- slit lamp  | 12- Dupuytren Contracture   |

جدول ۳-۳۵۷ آزمون‌های تشخیصی مهم در بیماری‌های شایع کبد

بیماری	آزمون‌های تشخیصی
هپاتیت A	IgM ضد HAV
هپاتیت B	
حاد	HBsAg و IgM ضد HBc
مزمن	HBsAg و HBcAg و/یا HBV DNA
هپاتیت C	آنتی HCV و HCV RNA
هپاتیت D (دلتا)	HBsAg و آنتی HDV
هپاتیت E	IgM ضد HEV و HEV RNA
هپاتیت خودایمن	ANA یا SMA، افزایش سطح IgG، تغییرات بافت‌شناسی خاص
سیروز صفراوی اولیه	آنتی‌بادی ضد میتوکندری، افزایش سطح IgM، و تغییرات بافت‌شناسی خاص
کلانژیت اسکروژان اولیه	P-ANCA، کلانژئوگرافی
بیماری کبدی ناشی از داروها	سابقه مصرف دارو
بیماری کبدی ناشی از الکل	سابقه مصرف بیش از حد الکل و بافت‌شناسی منطبق با آن
کبد چرب غیرالکلی	شواهد نشان‌دهنده کبد چرب در سونوگرافی یا CT و تغییرات بافت‌شناسی منطبق با آن
بیماری $\alpha_1$ آنتی ترپسین	کاهش سطح $\alpha_1$ آنتی ترپسین، فنوتیپ PiSZ یا PiZZ
بیماری ویلسون	کاهش سطح سرمی سرولوبلاسمین و افزایش دفع ادراری مس، افزایش سطح مس کبد
هموکروماتوز	افزایش سطح اسباع آهن و فریتین سرم، آزمون‌های ژنتیکی برای جهش ژنتیکی در ژن HFE
سرطان سلول کبدی	افزایش سطح $\alpha$ -فیتوبروتئین $> 500 \text{ ng/mL}$ ؛ تصویربرداری توده کبدی به وسیله سونوگرافی یا CT

توجه: HAV، HBV، HCV، HDV، HEV: ویروس هپاتیت A، B، C، D، E؛ HBsAg: آنتی‌ژن سطحی ویروس هپاتیت B؛ HBc: آنتی‌ژن مرکزی ویروس هپاتیت B؛ HBsAg: آنتی‌ژن هپاتیت B؛ ANA: آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای؛ SMA: آنتی‌بادی ماهیچه صاف؛ p-ANCA: آنتی‌بادی ضد سینوبلاسم محیطی نوتروفیل.

آلانین و آسپارات آمینوترانسفراز (ALT و AST)، آلکالین فسفاتاز (ALKP)، سطح سرمی بیلی‌روبین (تام و مستقیم)، و آلبومین، و اندازه‌گیری زمان پروترومبین می‌باشد. الگوی اختلالات در این آزمون‌ها عموماً بیماری سلول‌های کبدی را از بیماری کلستاتیک متمایز می‌کند و حاد یا مزمن بودن بیماری و وجود سیروز و نارسایی کبدی را آشکار می‌سازد. براساس نتایج این آزمون‌ها ممکن است در طی دوره بیماری، انجام آزمون‌های دیگری الزامی می‌باشد. سایر آزمون‌هایی که ممکن است مفید باشند، عبارت‌اند از: اندازه‌گیری سطح گاما-گلوتامیل ترانس‌پپتیداز (GGT)، برای تشخیص این امر که افزایش سطح آلکالین فسفاتاز به علت بیماری کبدی است؛ آزمون‌های سرولوژیک هپاتیت برای تعیین نوع هپاتیت ویروسی؛ شاخص‌های خودایمنی برای تشخیص سیروز صفراوی اولیه (آنتی‌بادی ضد میتوکندری؛ AMA)،

اسکروژان، سیروز صفراوی اولیه، هموکروماتوز، و بیماری ویلسون. ویروس هپاتیت E علت نادری برای هپاتیت مزمن می‌باشد و بیشتر در بیماران مبتلا به نقص ایمنی یا سرکوب ایمنی رخ می‌دهد. معیارهای تشخیصی دقیق برای اکثر بیماری‌های کبدی وجود ندارد، اما انجام بیوپسی کبد در تشخیص هپاتیت خودایمن، سیروز صفراوی اولیه، کبد چرب الکلی و غیرالکلی، و بیماری ویلسون (همراه با اندازه‌گیری کمی سطح مس کبد) نقش مهمی ایفا می‌کند.

**ارزیابی آزمایشگاهی** آزمون‌های حساس و قابل اعتماد برای بررسی آسیب و عملکرد کبد، به تشخیص بیماری کبدی کمک قابل توجهی کرده است. یک مجموعه متداول از آزمون‌های خونی که برای ارزیابی مقدماتی بیماری کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد، شامل اندازه‌گیری سطح سرمی

انسدادی انجام داد، مانند اسفنکترتومی، بیرون کشیدن سنگ، و گذاشتن کاتترهای بینی - صفراوی و لوله‌های رابط (stent) صفراوی. از سونوگرافی دایر و MRI برای ارزیابی عروق کبد و وضعیت همودینامیک این عضو، همچنین پایش شنت‌های عروقی که طی جراحی یا با هدایت رادیولوژیک در محل قرار داده شده‌اند (مانند شنت‌های ترانس ژوگولر داخل کبدی بین ورید باب و وریدهای سیستمیک) استفاده می‌شود. برای شناسایی و بررسی توده‌های کبدی، مرحله‌بندی تومورهای کبد و ارزیابی‌های قبل از عمل جراحی، استفاده از CT اسپیرال یا multidetector و MRI با ماده حاجب توصیه می‌شود. حساسیت روش‌های تصویربرداری کبد در شناسایی توده‌های کبدی رو به افزایش است اما متأسفانه ویژگی (specificity) این تصاویر هنوز افزایش نیافته و برای دستیابی به تشخیص، غالباً استفاده از دو روش، و گاهی سه روش تصویربرداری مورد نیاز است. اخیراً، روشهایی به وجود آمده‌اند که از الاستوگرافی استفاده می‌کنند. این روشها برای سنجش فیبروز کبدی، میزان سفتی کبد را مورد ارزیابی قرار می‌دهند. توانایی الاستوگرافی با سونوگرافی در تشخیص درجات مختلف فیبروز کبدی ثابت شده است و شاید بتواند نیاز به انجام بیوپسی کبدی را جهت تعیین مرحله بیماری، مرتفع سازد. توانایی MR الاستوگرافی برای شناسایی درجات متفاوت فیبروز کبدی تحت بررسی است. به منظور مشخص کردن این که الاستوگرافی روش مناسبی برای پایش فیبروز و پیشرفت بیماری است یا نه، مطالعاتی در حال انجام است. در نهایت، تکنیک‌های رادیولوژی مداخله‌ای، بیوپسی ضایعات منفرد، تخریب به وسیله امواج رادیوفرکانس<sup>۲</sup> و آمبولیزاسیون شیمیایی<sup>۳</sup> ضایعات سرطانی، اندازه‌گیری فشار باب، تخلیه آبسه‌های کبدی و ایجاد شنت‌های عروقی در بیماران دچار افزایش فشارخون باب را امکان‌پذیر ساخته‌اند. عواملی مانند در دسترس بودن، هزینه و تجربه رادیولوژیست در استفاده از هر یک از این روش‌ها تأثیر دارد.

**بیوپسی کبد** بیوپسی کبد، همچنان روش استاندارد طلایی در ارزیابی بیماران مبتلا به بیماری کبدی، بخصوص بیماران مبتلا به بیماری مزمن کبدی، می‌باشد. در بعضی

کلانژیت اسکلروزان (آنتی‌بادی ضدسیتوپلاسم محیطی نوتروفیل؛ P-ANCA)، و هپاتیت خودایمن (آنتی‌بادی ضد هسته‌ای، ماهیچه صاف، و میکروزوم کبدی - کلیوی). یک راهنمای ساده درباره اختلالات آزمایشگاهی و بیماری‌های کبدی شایع در جدول ۳-۳۵۷ نشان داده شده است.

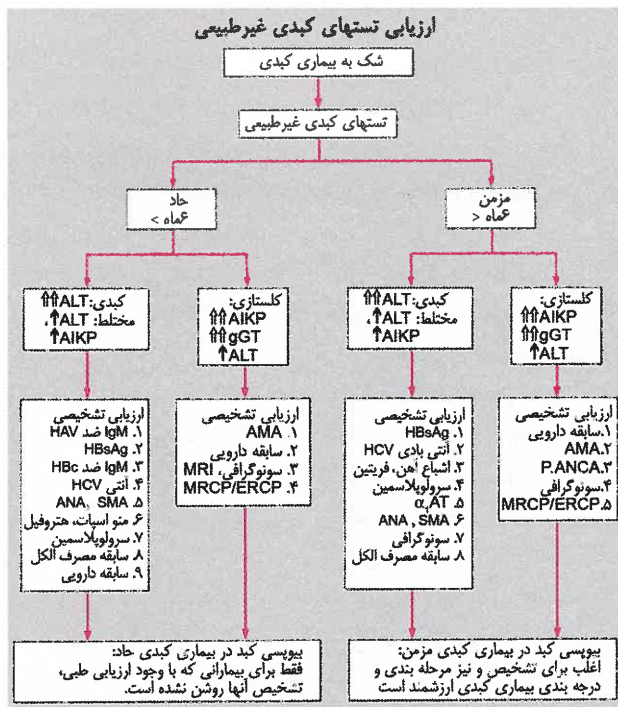
**موارد استفاده و تفسیر این آزمون‌های عملکرد کبدی در فصل ۳۵۸ بطور خلاصه ذکر شده است.**

**تصویربرداری تشخیصی** در زمینه تصویربرداری کبد پیشرفت‌های بزرگی رخ داده است، اگرچه هیچ شیوه‌ای در نشان دادن سیروز کبدی به اندازه کافی دقیق نیست. روش‌های متعددی برای تصویربرداری کبد در دسترس است. سونوگرافی، توموگرافی کامپیوتری (CT)، و تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) رایج‌ترین روش‌های مورد استفاده هستند و هر یک، روش‌های دیگر را تکمیل می‌کنند. بطور کلی، سونوگرافی و CT، دارای حساسیت بالایی برای تشخیص اتساع مجاری صفراوی بوده و اولین روش انتخابی برای بررسی بیمار مشکوک به یرقان انسدادی هستند. هر سه مدالیت قادر به شناسایی کبد چرب هستند که در هر دو روش، به شکل روشن<sup>۱</sup> دیده می‌شود. تغییرات کمی چربی کبد در CT یا MRI می‌تواند در پایش درمان بیماران مبتلا به کبد چرب ارزشمند باشد. کلانژیوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی (MRCP) و کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگراذ از طریق آندوسکوپی (ERCP)، روش‌های انتخابی برای رؤیت مجاری صفراوی هستند. MRCP چندین مزیت بر ERCP دارد؛ نیاز به هیچگونه ماده حاجب یا پرتوهای یونیزان ندارد، تصویربرداری را می‌توان با سرعت بیشتری انجام داد، کمتر متکی به مهارت رادیولوژیست است، و هیچ خطری از نظر پانکراتیت ندارد. MRCP برای شناسایی سنگ‌های کلدوک برتر از CT و سونوگرافی است، اما کمتر اختصاصی است. این روش برای تشخیص انسداد مجرای صفراوی و ناهنجاریهای مادرزادی صفراوی مفید است اما ERCP برای ارزیابی ضایعات آمبولی و کلانژیت اسکلروزان اولیه ارزشمند است. حین ERCP می‌توان آمپول و مجرای صفراوی را مستقیماً دید و از آنها نمونه‌برداری کرد، یا سونوگرافی داخل مجرای انجام داد. همچنین با ERCP می‌توان چندین اقدام درمانی برای بیماران مبتلا به یرقان

1- bright

2- radiofrequency ablation

3- chemoembolization



**شکل ۱-۳۵۷ الگوریتم ارزیابی تستهای غیرطبیعی کبد، در بیماران مشکوک به بیماری کبدی، یک رویکرد مناسب برای ارزیابی این** است که ابتدا تستهای روتین کبدی مانند بیلیروبین، آلبومین، آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلکان فسفاتاز (AIKP) انجام شوند. نتایج این آزمایشها (گاهی با آزمون گاما-گلو تامیل ترانس پپتیداز [gGT] تکمیل می شود) مشخص می کنند که الگوی بیماری به صورت کدامیک از انواع هپاتیتی، کلستازی یا مختلط می باشد. به علاوه مدت طول کشیدن علائم یا ناهنجاریها نشان می دهند که بیماری به صورت حاد است یا مزمن. اگر بیماری روندی حاد داشته و اگر شرح حال، آزمونهای آزمایشگاهی، و تصویربرداری نتوانستند تشخیص را معین کنند، بیوپسی کبد برای اثبات تشخیص مفید خواهد بود. اگر بیماری مزمن است، بیوپسی کبد نه فقط به تشخیص کمک می کند بلکه برای درجه بندی فعالیت بیماری و مرحله بندی پیشرفت آن مفید است. این رویکرد عمدتاً برای بیمارانی که نقص ایمنی ندارند، کاربرد دارد. ارزیابی تشخیصی بیمارانی آلوده به HIV، یا پس از پیوند مغز استخوان یا اعضای توپر، باید شامل ارزیابی عفونتهای فرصت طلب (آدنوویروس، سیتومگالوویروس، کوکسیدیوئیدس و ویروس هپاتیت E)، و نیز بیماریهای عروقی و ایمونولوژیک (بیماری انسداد سیاهرگی. بیماری پیوند علیه میزبان) هم باشد.

HAV, HCV= hepatitis A or C virus; HBsAg= hepatitis B surface antigen; anti-HBc= antibody to hepatitis B core antigen; ANA= antinuclear antibodies; SMA= smooth-muscle antibody; MRCP= magnetic resonance cholangiopancreatography; ERCP= endoscopic retrograde cholangiopancreatography;  $\alpha 1AT = \alpha 1$ -antitrypsin; AMA= antimitochondrial antibody; P-ANCA= peripheal antineutrophil cytoplasmic antibody

فیروز) ممکن است جای بیوپسی را در تعیین مرحله و درجه بیماری بگیرند.

### درجه بندی<sup>۱</sup> و مرحله بندی<sup>۲</sup> بیماری کبد

درجه بندی بیماری کبدی به معنای ارزیابی شدت یا فعالیت بیماری کبدی و تعیین حاد یا مزمن بودن، فعال یا غیرفعال

موارد، انجام بیوپسی کبد برای دستیابی به تشخیص الزامی است اما اغلب در ارزیابی شدت (درجه) و مرحله آسیب کبدی، تعیین پیش آگهی، و پایش پاسخ به درمان از این روش استفاده می شود. اندازه بیوپسی کبد، عامل مهمی در تعیین درجه اعتبار آن است؛ بدین صورت که طولی برابر با ۱/۵ تا ۲ سانتی متر جهت ارزیابی صحیح میزان فیروز لازم است. در آینده، روشهای غیرتهاجمی برای ارزیابی فعالیت بیماری (انواع آزمونهای خونی) و فیروز (الاستوگرافی و شاخص های

خونی برای ایجاد مدل‌هایی جهت پیش‌بینی بیماری کبدی پیشرفته مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی این موارد به اندازه کافی برای استفاده روتین قابل اعتماد نیستند و فقط می‌توانند بین بیماری پیشرفته از مراحل اولیه بیماری افتراق قایل شوند. اخیراً، الاستوگرافی و تست‌های تنفسی غیرتهاجمی با استفاده از ترکیبات نشاندار شده با  $^{13}\text{C}$  به عنوان وسیله‌ای برای تشخیص مراحل اولیه فیروز و اختلال عملکرد کبد پیشنهاد شده است ولی قابل اعتماد بودن و امکان تکرارپذیری آن هنوز اثبات نشده است. بنابراین، در حال حاضر مراحل خفیف تا متوسط فیروز کبدی فقط توسط بیوپسی کبد تشخیص داده می‌شوند. در ارزیابی مرحله بیماری، درجه فیروز معمولاً به عنوان یک سنجۀ (پارامتر) کمی استفاده می‌شود. میزان فیروز معمولاً به صورت مراحل صفر تا ۴+ (مقیاس Metavir) یا مقیاس صفر تا ۶+ (مقیاس Ishak) مرحله‌بندی می‌گردد. اهمیت مرحله‌بندی عمده برای تعیین پیش‌آگهی و راهنمایی برای درمان عوارض است. بیماران مبتلا به سیروز را باید از نظر واریسهای مری و کارسینوم هپاتوسلولار مورد غربالگری و پیگیری قرار داد. بیمارانی که فیروز پیشرفته ندارند لزومی ندارد که غربالگری شوند.

سیروز را می‌توان به صورت بالینی نیز مرحله‌بندی کرد. یک سیستم مرحله‌بندی قابل اعتماد، طبقه‌بندی تعدیل یافته Child-Pugh است که دارای نمرات ۵ تا ۱۵ می‌باشد: نمرات ۵ و ۶ کلاس A را تشکیل می‌دهند (متناظر با "سیروز جبران شده")، نمرات ۷ تا ۹، نشاندهندۀ کلاس B، و نمرات ۱۰ تا ۱۵، مربوط به کلاس C هستند (جدول ۴-۳۵۷). این سیستم نمره‌دهی، ابتدا برای طبقه‌بندی بیماران در معرض خطر، قبل از انجام عمل جراحی کاهش فشارخون وریدباب طراحی گردید. سیستم نمره‌دهی Child-Pugh به صورت منطقی و قابل اعتمادی، پیش‌آگهی را در بسیاری از بیماری‌های کبدی تعیین می‌کند و احتمال وقوع عوارض عمده سیروز، از قبیل خونریزی از واریس‌ها و پرتوینیت باکتریال خودبخودی را پیش‌بینی می‌نماید. قبلاً از این سیستم برای تعیین پیش‌آگهی در سیروز، و به عنوان معیار استاندارد، جهت گزینش بیماران برای پیوند کبد (کلاس B) استفاده می‌شد. اخیراً سیستم child-pugh جای خود را به

بودن و خفیف، متوسط یا شدید بودن بیماری کبدی می‌باشد. بیوپسی کبد، دقیق‌ترین روش برای ارزیابی شدت بیماری کبدی، بخصوص در موارد بیماری مزمن کبدی می‌باشد. اندازه‌گیری سطح آمینوترانسفرازهای سرم، به عنوان روشی آسان و غیرتهاجمی برای پیگیری فعالیت بیماری بکار می‌رود اما این آنزیم‌ها، همیشه برای تعیین شدت بیماری قابل اعتماد نیستند. بنابراین، سطح طبیعی آمینوترانسفرازهای سرمی در بیمار دارای آنتی ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)، ممکن است وضعیت ناقل غیرفعال HBsAg یا هپاتیت B مزمن خفیف، یا هپاتیت B با فعالیت نوسان‌دار بیماری را نشان دهد. آزمون‌های سرمی برای HBeAg و DNA ویروس هپاتیت B می‌تواند در تمایز این حالت‌ها مفید باشد، اما این شاخص‌ها نیز نوسان داشته و با گذشت زمان تغییر می‌کنند. بطور مشابه، در هپاتیت C مزمن، علیرغم فعالیت متوسط بیماری، سطح آمینوترانسفرازهای سرم می‌تواند طبیعی باشد. سرانجام، برای ارزیابی شدت هپاتیت چرب الکلی و غیرالکلی، نمی‌توان به آمینوترانسفرازهای سرم اعتماد نمود. در این شرایط، بیوپسی کبد برای هدایت درمان و انتخاب شیوۀ درمان، بخصوص در مواردی که درمان، مشکل، طولانی‌مدت و گران است (چنانکه در اغلب موارد هپاتیت مزمن ویروسی دیده می‌شود) مفید خواهد بود. چندین مقیاس عددی کاملاً تأیید شده برای درجه‌بندی فعالیت بیماری مزمن کبدی وجود دارد، که رایج‌ترین آنها، شاخص فعالیت بافت‌شناختی، و مقیاس بافت‌شناختی Ishak هستند.

بیوپسی کبد همچنین دقیق‌ترین روش مرحله‌بندی بیماری (آغازین یا پیشرفته، پیش‌سیروزی و سیروز) می‌باشد. مرحله‌بندی بیماری عمده‌تاً درباره بیماری‌های مزمن کبدی انجام می‌شود که امکان پیشرفت به سمت سیروز و بیماری کبدی مرحله انتهایی طی سال‌ها یا دهه‌ها وجود دارد. شواهد بالینی، آزمون‌های بیوشیمیایی و بررسی‌های تصویربرداری کبد در مرحله‌بندی بیماری مفید هستند اما تنها در مراحل میانی تا انتهایی سیروز، غیرطبیعی می‌شوند. آزمونهای غیر تهاجمی که نشاندهنده فیروز پیشرفته هستند شامل افزایش مختصر بیلی‌روبین، طولانی شدن زمان پروترومبین، کاهش مختصر آلبومین سرم و ترومبوسیتوپنی خفیف (که اغلب، نخستین علامت بدتر شدن فیروز است) می‌باشند. ترکیب‌هایی از نتایج آزمونهای

جدول ۴-۳۵۷ طبقه‌بندی Child-pugh برای سیروز				
عامل	واحد	۱	۲	۳
بیلی‌روبین سرم	$\mu\text{mol/L}$	$34 >$	$34-51$	$51 <$
	$\text{mg/dL}$	$2 >$	$2-3$	$3 <$
آلبومین سرم	$\text{g/L}$	$35 <$	$30-35$	$30 >$
	$\text{g/dL}$	$3.5 <$	$3-3.5$	$3 >$
زمان پروترومبین	زمان طولانی‌شده (ثانیه)	$4 <$	$4-6$	$6 <$
	INR	$1.7 >$	$1.7-2.3$	$2.3 <$
آسیت		وجود ندارد	به راحتی تحت کنترل	به سختی قابل کنترل
انسفالوپاتی کبدی		وجود ندارد	خفیف	پیشرفته

**توجه:** نمره‌دهی سیستم child-pugh با جمع زدن نمرات مربوط به ۵ عامل محاسبه می‌شود و بین ۵ تا ۱۵ می‌باشد. کلاس A (نمرات ۵ تا ۶)، B (۷ تا ۹) و C (۱۰ و بالاتر) در این طبقه‌بندی وجود دارد. بطورکلی "عدم جبران" نشاندهنده موارد سیروز است که با نمرات  $\leq 7$  (کلاس B) مشخص می‌شود، و این سطح، به عنوان معیاری پذیرفته شده برای پیوند کبد محسوب می‌گردد.

### مسائل غیر اختصاصی در برنامه‌ریزی

#### درمان برای بیماران کبدی

راهبردهای اختصاصی برای درمان انواع گوناگون بیماریهای حاد و مزمن کبدی در فصلهای بعدی آمده است، اما برخی راهبردها برای تمامی بیماران کبدی قابل استفاده است. اینها شامل توصیه در مورد مصرف الکل، داروها، واکسن زدن، و پیگیری برای عوارض بیماری کبدی می‌باشند. در بیماران مبتلا به بیماری کبدی ترجیحاً الکل نباید استفاده شود و در صورت استفاده، میزان مصرف بایستی بسیار ناچیز باشد. پرهیز از الکل را باید به تمام بیماران که بیماری کبدی وابسته به الکل دارند، و بیماران مبتلا به سیروز و کسانی که برای هپاتیت B یا C تحت درمان با اینترفرون هستند توصیه نمود. از نظر واکسن، تمامی بیماران کبدی باید واکسن هپاتیت A و نیز آنان که در معرض خطرند، واکسن هپاتیت B را تزریق کنند. واکسن آنفلوانزا و پنوموکوک را نیز باید با توجه به توصیه‌های مراکز کنترل و پیشگیری بیماریها توصیه نمود. بیماران کبدی باید در مصرف داروها محتاط باشند مگر داروهایی که واقعاً لازم هستند. سمیت کبدی ناشی از دارو ممکن است تابلوی مشابه با انواع بیماریهای کبدی داشته باشد و باعث تشدید علائم هپاتیت مزمن و سیروز شود؛ در هر شرایطی که علت تشدید علائم نامعلوم است مصرف

نمره‌بندی "مدل بیماری کبدی مرحله نهایی" (MELD) داده است که از آن برای سنجش نیاز به پیوند کبد استفاده می‌شود. نمره‌بندی MELD یک سیستم نمره‌بندی مشتق از مطالعات آینده‌نگر است که برای تخمین پیش‌آگهی بیماران مبتلا به بیماری کبدی و هیپرتانسیون باب به کار می‌رود. محاسبه نمرات با استفاده از سه متغیر غیرتهاجمی انجام می‌شود: زمان پروترومبین برحسب INR (نسبت نرمال شدن بین‌المللی)، بیلی‌روبین سرم، و کراتینین سرم.<sup>۱</sup>

MELD ابزاری عینی‌تر برای سنجش شدت بیماری است، اختلاف محاسبه آن بین مراکز متفاوت کمتر از نمره‌بندی child-pugh است و کاربردهای گسترده‌تری دارد. اکنون در آمریکا، از MELD برای تنظیم فهرست اولویت‌بندی جهت پیوند کبد استفاده می‌شود. سیستم مشابهی که از بیلی‌روبین، INR، آلبومین سرم، سن و وضعیت تغذیه‌ای استفاده می‌کند، در مورد کودکان کوچکتر از ۱۲ سال به کار می‌رود (PELD).<sup>۲</sup>

بنابراین، بیوپسی کبد نه تنها در تشخیص بلکه برای تعیین نحوه برخورد با بیماری مزمن کبد و تعیین پیش‌آگهی مفید می‌باشد. به علت اینکه بیوپسی کبد، یک روش تهاجمی و دارای عوارض می‌باشد، تنها زمانی باید از آن استفاده شود که نقش اساسی در تعیین نحوه برخورد و درمان بیماری داشته باشد.

1- Model for end stage liver disease

2-<http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeld>

Calculator.asp?index=98

3- pediatric end stage liver disease

زیادی از این آزمون‌ها، مانند آمینوترانسفرازها یا آلکالین فسفاتاز اصلاً کارکرد کبدی را ارزیابی نمی‌کنند، بلکه این آزمون‌ها، آسیب سلول‌های کبدی یا اختلال در جریان صفرا را شناسایی می‌کنند. بنابراین هیچ آزمونی به تنهایی پزشک را قادر نمی‌سازد تا به دقت توانایی کامل کارکردی کبد را بررسی نماید.

برای افزایش حساسیت (sensitivity) و ویژگی (specificity) آزمون‌های آزمایشگاهی در تشخیص بیماری کبد، بهتر است از مجموعه‌ای از آنها استفاده شود. آزمون‌هایی که معمولاً در کار بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند، عبارت‌اند از: آزمون‌های بیلی‌روبین، آمینوترانسفرازها، آلکالین فسفاتاز، آل‌بوومین و زمان پروترومبین. هنگامی که نتایج بیش از یک آزمون، غیرطبیعی است یا در آزمون‌های پشت‌سرهم، یافته‌ها به صورت پایدار، غیرطبیعی هستند، احتمال وجود بیماری کبدی زیاد است. هنگامی که نتایج تمام آزمون‌ها طبیعی است، احتمال عدم شناسایی یک بیماری کبدی مخفی، اندک خواهد بود.

در ارزیابی بیماران مبتلا به اختلالات کبدی، گروه‌بندی کلی این آزمون‌ها کمک‌کننده خواهد بود. ما، مفیدترین گروه‌بندی از نظر خود را در زیر ارائه می‌کنیم.

### آزمون‌های مبتنی بر کارکردهای سم‌زدایی و دفعی

**بیلی‌روبین سرم (فصل ۵۸ را نیز ببینید)** بیلی‌روبین، محصول شکستن حلقه پورفیرین از پروتئین‌های حاوی هم است که به دو شکل در خون یافت می‌شود (کنژوگه و غیرکنژوگه). جزء غیرکنژوگه که جزء غیرمستقیم<sup>۱</sup> نیز نامیده می‌شود، در آب غیرمحلول بوده و در خون به آل‌بوومین متصل است. بیلی‌روبین کنژوگه (مستقیم) در آب محلول بوده و بنابراین، به وسیله کلیه قابل دفع می‌باشد. هنگامی که از روش واکنش واندن برگ تعادل یافته استفاده می‌شود، غلظت بیلی‌روبین تام بطور طبیعی بین  $1-1.5 \text{ mg/dL}$  می‌باشد که ۹۵٪ جمعیت نرمال مقدار  $0.2-0.9 \text{ mg/dL}$  را خواهند داشت. اگر مقدار جزء مستقیم کمتر از ۱۵٪ جزء تام باشد می‌توان کل بیلی‌روبین را غیرمستقیم در نظر گرفت. بیشترین حد بالای نرمال بیلی‌روبین کنژوگه  $0.3 \text{ mg/dL}$  می‌باشد.

داروها را باید در نظر گرفت. سرانجام باید به پیگیری عوارض بیماری مزمن کبدی، نظیر خونریزی واریسی و کارسینوم سلول کبدی توجه کرد. بیماران مبتلا به سیروز باید اندوسکوپی فوقانی شوند تا وجود واریس بررسی شود. اگر واریسهای بزرگ یافت شوند باید بیمار تحت درمان طولانی‌مدت با بتابلوکرها قرار گیرد و یا عروق واریسی توسط اندوسکوپ مسدود شوند. همچنین بیماران مبتلا به سیروز باید از نظر بروز کارسینوم سلول کبدی، تحت بررسی‌های غربالگری و پیگیری قرار گیرند. هر چند روش ایده‌آل این پیگیری‌ها اثبات نشده است اما یک رویکرد مناسب می‌تواند سونوگرافی کبد با فواصل ۶ تا ۱۲ ماه یکبار باشد.

## ارزیابی کارکرد کبد

۳۵۸

Daniel S. Pratt

چندین آزمون بیوشیمیایی در ارزیابی و برنامه‌ریزی درمانی بیماران دچار اختلال کارکرد کبد مفید هستند. از این آزمون‌ها برای اهداف زیر استفاده می‌شود: (۱) شناسایی بیماری کبدی؛ (۲) تمایز بین انواع مختلف اختلالات کبدی؛ (۳) تخمین وسعت آسیب کبدی شناخته‌شده؛ و (۴) پیگیری پاسخ به درمان.

آزمون‌های کبدی دارای نقاط ضعفی هستند. نتایج این آزمون‌ها در افراد مبتلا به بیماری شدید کبدی ممکن است طبیعی و در بیماران مبتلا به بیماری‌های غیرکبدی، ممکن است غیرطبیعی باشند. آزمون‌های کبدی به‌ندرت یک تشخیص خاص را مطرح می‌کنند و اغلب یک گروه کلی از بیماری کبدی (از قبیل بیماری سلول‌های کبدی یا کلاستاتیک) را نشان می‌دهند و مسیر ارزیابی بیماری را هدایت می‌کنند.

چندین هزار کارکرد بیوشیمیایی توسط کبد انجام می‌شود که اکثر این کارکردها را نمی‌توان به راحتی توسط آزمون‌های خونی ارزیابی نمود. آزمون‌های آزمایشگاهی تنها تعداد محدودی از این کارکردها را ارزیابی می‌کنند. در واقع، تعداد



...  
...  
...  
...  
...

در مقابل، هیپر بیلی روبینمی کنژوگه تقریباً همیشه نشان دهندهٔ بیماری کبدی یا مجاری صفراوی می باشد. مرحلهٔ تنظیم سرعت متابولیسم بیلی روبین (rate-limiting) کنژوگاسیون بیل، روبین نیست، بلکه انتقال

### 1- Crigler-Najjar syndrome

**آنزیم‌های سرم** کبد حاوی هزاران آنزیم است که بعضی از آنها در غلظت‌های بسیار اندک در سرم نیز وجود دارند. کارکرد این آنزیم‌ها در سرم، مشخص نیست و مانند سایر پروتئین‌های سرم عمل می‌کنند. این آنزیم‌ها در پلاسما و مایع بینابینی منتشر می‌شوند و دارای نیمه عمرهای خاص (معمولاً در حد چند روز) هستند. درباره کاتابولیسم آنزیم‌های سرم مطالب بسیار اندکی مشخص شده است، اگرچه این آنزیم‌ها احتمالاً توسط سلول‌های سیستم رتیکولواندوتلیال پاکسازی می‌شوند. تصور می‌شود افزایش فعالیت یک آنزیم خاص در سرم، عمدتاً نشان‌دهنده افزایش سرعت ورود آن به سرم از سلول‌های کبدی آسیب دیده، باشد.

آزمون‌های تعیین آنزیم‌های سرمی را می‌توان در سه گروه طبقه‌بندی نمود: (۱) آنزیم‌هایی که افزایش آنها در سرم، نشان‌دهنده آسیب به سلول‌های کبدی است؛ (۲) آنزیم‌هایی که افزایش آنها در سرم، نشان‌دهنده کلتاز می‌باشد؛ و (۳) آزمون‌های آنزیمی که هیچ یک از دو الگوی فوق را دقیقاً مطرح نمی‌کنند.

**آنزیم‌هایی که آسیب به سلول‌های کبدی را نشان می‌دهند** آمینوترانسفرازها (ترانس آمینازها)، شاخص‌های حساسی برای شناسایی آسیب سلول‌های کبدی هستند و مفیدترین آزمون برای تشخیص بیماری‌های هپاتوسلولار حاد، مانند هپاتیت، اندازه‌گیری این آنزیم‌ها می‌باشد. این آنزیم‌ها عبارت‌اند از: آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT). AST در کبد، ماهیچه قلب، ماهیچه اسکلتی، کلیه، مغز، لوزالمعده، ریه، گویچه‌های سفید خون و اریتروسیت‌ها (به ترتیب با کاهش غلظت) یافت می‌شود. ALT عمدتاً در کبد یافت می‌شود و بنابراین برای آسیب کبدی اختصاصی‌تر است. غلظت آمینوترانسفرازها بطور طبیعی در سرم، اندک است. هنگامی که نفوذپذیری غشای سلول‌های کبدی به دلیل آسیب وارده، افزایش می‌یابد، این آنزیم‌ها در مقادیر زیادتر به خون رها می‌شوند. برای رهاشدن آمینوترانسفرازها، نکرور سلول کبدی الزامی

میزان بقای بیماران دچار بیماری مرحله نهایی کبد استفاده می‌شود. بیلی‌روبین توتال سرم افزایش یافته در بیماری کبدی ناشی از دارو، نشانه آسیب شدیدتر می‌باشد.

**بیلی‌روبین ادرار** بیلی‌روبین غیرکنژوگ همیشه در سرم به آلبومین متصل است و به وسیله کلیه پالایش نمی‌شود. بنابراین فقط بیلی‌روبین کنژوگ در ادرار یافت می‌شود و وجود بیلی‌روبین در ادرار نشان‌دهنده بیماری کبدی است. استفاده از آزمون‌های نواری<sup>۱</sup> برای بررسی ادرار به صورت تئوری می‌تواند همان اطلاعات مربوط به دو جزء بیلی‌روبین سرم را فراهم آورد. این آزمون تقریباً ۱۰۰٪ دقیق است. هنگامی که از قرص‌های Ictotest استفاده می‌شود، فنوتیازین‌ها ممکن است باعث بروز نتایج مثبت کاذب شوند. پس از بهبود یرقان، بیلی‌روبین ادرار پیش از بیلی‌روبین سرم پاک می‌شود.

**آمونیاک<sup>۲</sup> خون** آمونیاک طی متابولیسم طبیعی پروتئین‌ها و به وسیله باکتری‌های روده‌ای (عمدتاً باکتری‌های موجود در کولون) در بدن تولید می‌شود. کبد در سم زدایی آمونیاک از طریق تبدیل آن به اوره نقش دارد (اوره از طریق کلیه‌ها دفع می‌شود). عضلات مخطط نیز در سم زدایی آمونیاک از طریق اتصال آن با اسیدگلوتامیک و تولید گلوتامین نقش ایفا می‌کنند. بیماران مبتلا به بیماری کبدی پیشرفته به طور تیپیک دچار تحلیل رفتن قابل توجه عضلات می‌شوند که احتمالاً با افزایش سطح آمونیاک<sup>۳</sup> در خون این بیماران مرتبط می‌باشد. بعضی پزشکان از ارزیابی سطح آمونیاک خون برای تشخیص انسفالوپاتی یا برای پایش کارکرد تولیدی کبد استفاده می‌کنند، اگرچه هر دو مشکلاتی دارند. بین وجود و شدت انسفالوپاتی حاد و بالا بودن آمونیاک خون رابطه ضعیفی وجود دارد؛ اندازه‌گیری میزان آمونیاک خون گاهی برای تشخیص بیماری کبدی مخفی در بیماران دچار تغییرات وضعیت روانی مفید است. همچنین بین سطح آمونیاک سرم و کارکرد کبد نیز رابطه ضعیفی وجود دارد. در بیماران دچار افزایش شدید فشارخون ورید باب که خون ورید باب بدون عبور از کبد، شنت می‌شود، حتی با کارکرد کبدی طبیعی یا نزدیک به حد طبیعی، سطح آمونیاک خون ممکن است بالا باشد. اثبات شده است که بالا بودن سطح آمونیاک شریانی با فرجام نارسایی برقی‌آسای کبدی، مرتبط است.

1- urinary dipstick test

۲- ammonia: اغلب به غلط این واژه را آمونیوم ترجمه می‌کنند که صحیح نیست. ammonia به معنای آمونیاک با فرمول  $\text{NH}_3$  است و ammonium که معادل آن آمونیوم است،  $\text{NH}_4^+$  می‌باشد -م.

3- hyperammonemia

حاد انسداد صفراوی به علت ورود سنگ صفراوی به مجرای صفراوی مشترک رخ می‌دهد. در این وضعیت، سطح آمینوترانسفرازها بطور موقت ممکن است به  $1000 \text{ IU/L}$  تا  $2000 \text{ IU/L}$  برسد. با این حال، سطح آمینوترانسفرازها به سرعت کاهش می‌یابد و آزمون‌های کارکرد کبد به سرعت به شکل بارز کلتاز درمی‌آیند.

**آنزیم‌هایی که کلتاز را نشان می‌دهند** فعالیت سه آنزیم - آلکال فسفاتاز<sup>۲</sup>، '۵- نوکلئوتیداز و گاما- گلو تامیل ترانس پپتیداز (GGT) - معمولاً در کلتاز افزایش می‌یابد. آلکال فسفاتاز و '۵- نوکلئوتیداز، درون یا نزدیک به غشای کانالیکول‌های صفراوی سلول‌های کبدی یافت می‌شوند، در حالی که GGT در شبکه اندوپلاسمیک و سلول‌های اپی تلیال مجاری صفراوی وجود دارد. با توجه به انتشار گسترده تر GGT در کبد، افزایش فعالیت این آنزیم در سرم نسبت به افزایش فعالیت آلکال فسفاتاز یا '۵- نوکلئوتیداز برای کلتاز، کمتر اختصاصی است. بعضی محققین از استفاده از GGT برای شناسایی بیمارانی که بطور مخفی الکل مصرف می‌کنند، حمایت می‌نمایند. اما اختصاصی نبودن، کاربرد این آنزیم در این مورد را سؤال برانگیز نموده است.

آلکال فسفاتاز طبیعی سرم از چندین ایزوآنزیم مختلف تشکیل شده که در کبد، استخوان، جفت و بطور کمتر شایع، در روده باریک یافت می‌شوند. در بیماران سنین بالای ۶۰ سال ممکن است سطح آلکال فسفاتاز بطور خفیف بالا باشد (۱ تا ۱٫۵ برابر مقدار طبیعی)، در حالی که افراد با گروه خونی B و O به دنبال مصرف غذای چرب، به علت ورود آلکال فسفاتاز روده‌ای به خون، ممکن است دارای سطح آلکال فسفاتاز سرمی بالایی باشند. سطح آلکال فسفاتاز در کودکان و سنین بلوغ که رشد سریع استخوان وجود دارد، به دلیل ورود آلکال فسفاتاز استخوان به خون، و در اواخر حاملگی طبیعی به علت ورود آلکال فسفاتاز جفتی به خون، به صورت غیر پاتولوژیک بالا می‌باشد.

افزایش سطح آلکال فسفاتاز با منشأ کبدی برای کلتاز، کاملاً اختصاصی نیست و تقریباً در هر نوع بیماری کبدی، افزایش این آنزیم به میزان کمتر از ۳ برابر مقدار طبیعی ممکن است دیده شود. افزایش سطح آلکال فسفاتاز

نیست و بین سطح آمینوترانسفرازها و شدت آسیب سلول‌های کبدی، ارتباط ضعیفی وجود دارد. بنابراین، مقدار افزایش مطلق سطح آمینوترانسفرازها در اختلالات حاد سلول‌های کبدی، از نظر تعیین پیش‌آگهی اهمیت ندارد. محدوده طبیعی در آزمایشگاه‌های مختلف به طور وسیعی متفاوت است اما عموماً بین  $40-100 \text{ IU/L}$  می‌باشد. تغییرات در محدوده نرمال بین آزمایشگاه‌ها به دلایل تکنیکی بوده و استاندارد مرجعی برای محدوده فوقانی نرمال AST و ALT وجود ندارد. بعضی، بازبینی محدوده نرمال آمینوترانسفرازها را براساس جنس و BMI<sup>۱</sup> مطرح کرده‌اند اما سایرین هزینه‌های بالقوه و فواید نامشخص انجام این تغییر را بیان کرده‌اند.

هر نوع آسیب سلول‌های کبدی ممکن است باعث افزایش متوسط سطح سرمی آمینوترانسفرازها شود. مقادیر تا  $300 \text{ IU/L}$ ، غیر اختصاصی بوده، ممکن است در هر نوع اختلال کبدی یافت شوند. افزایش جزئی سطح ALT در بین خون‌دهندگان بدون علامت، به ندرت نشانه بیماری شدید کبدی است. مطالعات نشان داده‌اند که بیماری کبد چرب محتمل‌ترین توضیح است. افزایش شدید سطح آنزیم‌ها - مثلاً بیش از  $1000 \text{ IU/L}$  - تقریباً فقط در اختلالات منجر به آسیب وسیع سلول‌های کبدی، مانند (۱) هپاتیت ویروسی، (۲) آسیب ایسکمیک کبد (کاهش فشارخون طولانی‌مدت یا نارسایی قلبی حاد)، یا (۳) آسیب کبدی ناشی از سموم یا داروها، دیده می‌شود.

الگوی افزایش سطح آمینوترانسفرازها می‌تواند از لحاظ تشخیصی مفید باشد. در اکثر اختلالات حاد سلول‌های کبدی، سطح ALT از AST بالاتر بوده، یا با آن برابر است. در حالی که عموماً نسبت AST به ALT در هپاتیت مزمن ویروسی و کبد چرب غیرالکلی کمتر از ۱ است، با این وجود با ایجاد سیروز این نسبت به بیشتر از ۱ افزایش می‌یابد. نسبت AST به ALT بیشتر از ۲ به ۱، مطرح‌کننده و نسبت بیشتر از ۳ به ۱، بشدت مطرح‌کننده بیماری کبدی ناشی از الکل می‌باشد. مقدار AST در بیماری کبدی ناشی از الکل به ندرت بیش از  $300 \text{ IU/L}$  می‌باشد و سطح ALT اغلب طبیعی است. سطح اندک ALT در سرم، به علت کاهش پیریدوکسال فسفات، ناشی از اثر الکل است.

در یرقان انسدادی معمولاً سطح آمینوترانسفرازها زیاد افزایش نمی‌یابد. یک مورد استثنای قابل توجه، در طی دوره

مشاهده می‌شوند (مانند، کلانژیوپاتی ایدز ناشی از عفونت با سیتومگالوویروس یا عفونت کریپتوسپوریدیایی و سل کبدی)، نیز مقدار آلکالین فسفاتاز به شدت افزایش می‌یابد.

**آزمون‌هایی که کارکرد بیوسنتزی کبد را اندازه‌گیری می‌کنند**

**آلبومین سرم** آلبومین سرم منحصراً توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود. آلبومین سرم نیمه‌عمری طولانی دارد: ۱۸ تا ۲۰ روز، و روزانه تقریباً ۴٪ آن تجزیه می‌شود. به علت اینکه سرعت تولید و تخریب آلبومین اندک است، سطح سرمی آلبومین شاخص خوبی برای اختلال کارکرد خفیف یا حاد کبدی نمی‌باشد؛ در بیماری‌های حاد کبدی مانند هپاتیت ویروسی، سمیت کبدی ناشی از داروها، و یرقان انسدادی، سطح آلبومین سرم فقط تغییر مختصری می‌کند. در هپاتیت، سطح آلبومین کمتر از  $3\text{g/dL}$  احتمال بیماری کبدی مزمن را مطرح می‌نماید. هیپوآلبومینمی در اختلالات کبدی مزمن مانند سیروز، شایعتر است و معمولاً نشانه‌دهنده آسیب کبدی شدید و کاهش تولید آلبومین است. یک مورد استثنا در بیماران دچار آسیت است که در این بیماران، علیرغم اینکه تولید آلبومین طبیعی یا حتی افزایش یافته است، به علت افزایش حجم توزیع، سطح آلبومین سرم پایین می‌باشد. با این حال، هیپوآلبومینمی برای بیماری کبدی اختصاصی نیست و در سوء تغذیه پروتئین به هر علت، ایتروپاتی‌های از دست‌دهنده پروتئین، سندرم نفروتیک، و عفونت‌های مزمن که با افزایش طولانی مدت سطح سرمی اینترکولین-۱ و/یا عامل نکروز تومور<sup>۳</sup> همراه می‌باشد (این دو عامل، تولید آلبومین را مهار می‌کنند)، نیز ممکن است رخ دهد. اندازه‌گیری سطح سرمی آلبومین برای غربالگری افرادی که مشکوک به ابتلا به بیماری کبدی نیستند، نباید استفاده شود. یک مطالعه بالینی در درمانگاه‌های عمومی در بیماران متعددی که اندیکاسیون بررسی سطح آلبومین نداشتند، نشان داد در حالی که در ۱۲٪ بیماران نتایج غیرطبیعی مشاهده گردید، این یافته از لحاظ بالینی تنها در ۰/۴ درصد از موارد اهمیت داشت.

**گلبولین‌های سرم** گلبولین‌های سرم، گروهی از پروتئینها

به میزان بیش از ۴ برابر حد طبیعی، عمدتاً در بیماران مبتلا به اختلالات کلاستاتیک کبدی، بیماری‌های ارتشاحی کبد از قبیل سرطان و آمیلوئیدوز، و بیماری‌های استخوانی با افزایش سرعت تولید و تخریب استخوان (مانند بیماری پاژه<sup>۱</sup>) رخ می‌دهد. در بیماری‌های استخوان، افزایش سطح آلکالین فسفاتاز سرم به علت افزایش مقدار ایزوآنزیم‌های مربوط به استخوان می‌باشد. در بیماری‌های کبدی، افزایش سطح این آنزیم تقریباً همیشه به دلیل افزایش مقدار ایزوآنزیم کبدی است.

در صورتی که تنها یافته غیرطبیعی در یک فرد به ظاهر سالم، افزایش سطح سرمی آلکالین فسفاتاز باشد، یا در صورتی که میزان افزایش آنزیم بیش از مقدار پیش‌بینی شده برای آن وضعیت بالینی باشد، شناسایی منبع ایزوآنزیم‌های افزایش یافته، کمک‌کننده خواهد بود (شکل ۱-۳۵۸). با این مشکل به چندین روش می‌توان برخورد کرد. اولین و دقیق‌ترین روش، جداسازی ایزوآنزیم‌های آلکالین فسفاتاز از طریق الکتروفورز است. دومین روش که بیشتر از سایر روش‌ها در دسترس بوده و جایگزین دیگر روش‌ها گردیده است، اندازه‌گیری سطح سرمی  $5'-\text{GGT}$  یا نوکلئوتیداز می‌باشد. افزایش سطح این دو آنزیم به ندرت در بیماری‌های غیرکبدی مشاهده می‌شود.

در مواردی که یرقان یا افزایش سطح آمینوترانسفرازها وجود ندارد، افزایش سطح آلکالین فسفاتاز با منشأ کبدی، اغلب اما نه همیشه، مراحل آغازین کلاستاز را مطرح می‌کند، و به درجات کمتر، ارتشاح کبدی توسط تومور یا گرانولوم را نشان می‌دهد. سایر بیماری‌هایی که باعث افزایش سطح آلکالین فسفاتاز به تنهایی می‌شوند، عبارت‌اند از: بیماری هاچکین<sup>۲</sup>، دیابت، هیپرتیروییدی، نارسایی احتقانی قلب، آمیلوئیدوز، و بیماری التهابی روده.

میزان افزایش آلکالین فسفاتاز سرم در تمایز بین کلاستاز درون و برون کبدی کمک‌کننده نیست. مقادیر آلکالین فسفاتاز که در یرقان انسدادی به علت سرطان، سنگ مجرای مشترک صفراوی، کلانژیئ اسکروزان، یا تنگی مجاری صفراوی یافت می‌شود، الزاماً متفاوت نیستند. همچنین مقدار افزایش این آنزیم در بیماران مبتلا به کلاستاز درون کبدی به علت هپاتیت ناشی از داروها، سیروز صفراوی اولیه، رد کبد پیوند شده، و به ندرت کبد چرب الکلی، مشابه است. در اختلالات کبدی - صفراوی که در بیماران مبتلا به ایدز

1- Paget's disease

2- Hodgkin's disease

3- tumor necrosis factor

در هپاتیت و سیروز، همچنین در اختلالات منجر به کمبود ویتامین K، از قبیل یرقان انسدادی یا سوء جذب چربی‌ها به هر علت، زمان پروترومبین ممکن است افزایش یابد. افزایش قابل توجه زمان پروترومبین (بیش از ۵ ثانیه بالاتر از میزان کنترل) که با تزریق ویتامین K اصلاح نمی‌شود، یک نشانهٔ پیش‌آگهی بد در هپاتیت حاد و یروسی و سایر بیماری‌های حاد و مزمن کبدی می‌باشد. INR به همراه بیلی‌روبین تام سرم و کراتینین اجزای نمره‌بندی MELD را تشکیل می‌دهند که به‌عنوان مقیاسی برای عدم جبران عملکرد کبدی و برای پیوند کبد به کار می‌رود.

### سایر آزمون‌های تشخیصی

در حالی که آزمون‌های آزمایشگاهی، پزشک را به گروه بیماری کبدی راهنمایی می‌کند، برای دستیابی به تشخیص صحیح، انجام بررسی‌های رادیولوژیک اغلب ضروری است (شکل ۱-۳۵۸). دو آزمون جنبی که بیشتر کاربرد دارند در اینجا مورد بحث قرار می‌گیرند، به این دلیل که اقدامات غیر تهاجمی هستند که برای ارزیابی فیروز کبدی در دسترس می‌باشند.

**بیوپسی کبد از راه پوست** بیوپسی کبد از راه پوست (percutaneous)، روشی مطمئن است که آن را با بی‌حسی موضعی و راهنمای سونوگرافی بر بالین بیمار به راحتی می‌توان انجام داد. ارزش بیوپسی کبد در موارد زیر ثابت شده است: (۱) بیماری سلولهای کبدی با علت نامشخص؛ (۲) هپاتیت طولانی‌مدت با احتمال هپاتیت خود ایمنی؛ (۳) بزرگی کبد با علت نامشخص؛ (۴) بزرگی طحال با علت نامشخص؛ (۵) نقایص پُرشدگی<sup>۱</sup> در بررسی‌های تصویربرداری کبد؛ (۶) تب با علت نامشخص؛ (۷) مرحله‌بندی لنفوم بدخیم. بیوپسی کبد، دقیق‌ترین روش بررسی اختلالات منتشر کبد می‌باشد اگرچه، در اختلالات ارتشاحی موضعی کبد مانند متاستازهای کبدی، احتمال نمونه‌گیری اشتباه وجود دارد. انجام بیوپسی کبد نباید اولین روش بررسی در تشخیص کلساز باشد، بلکه مجاری صفراوی باید ابتدا از نظر وجود علایم انسداد مورد بررسی قرار گیرند. کنتراست‌اندیکاسیونهای انجام بیوپسی کبد از راه پوست،

هستند که عبارت‌اند از: گاما-گلوبولین‌ها (ایمونوگلوبولین‌ها) که توسط لنفوسیت‌های B تولید می‌شوند، و آلفا و بتا گلوبولین‌ها که عمدتاً توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شوند. سطح گاما گلوبولین‌ها در بیماری کبدی مزمن از قبیل هپاتیت مزمن و سیروز افزایش می‌یابد. افزایش غلظت گاما گلوبولین‌ها در سیروز به علت افزایش تولید آنتی‌بادی‌ها است که بعضی از آنها علیه باکتری‌های روده‌ای تولید شده‌اند. این امر ناشی از نارسایی کبد سیروتیک در پاکسازی آنتی‌ژن‌های باکتریال است که بطور طبیعی توسط جریان خون کبدی به کبد می‌رسند.

افزایش غلظت بعضی ایزو تیپ‌های خاص گاما گلوبولین‌ها غالباً در تشخیص بعضی بیماری‌های کبدی مزمن کمک‌کننده است. افزایش پلی‌کلونال پراکنده سطح IgG در هپاتیت خودایمن شایع است و افزایش بیش از ۱۰۰٪، باید پزشک را به احتمال وجود این بیماری متوجه سازد. افزایش سطح IgM در سیروز صفراوی اولیه شایع می‌باشد، در حالی که افزایش سطح IgA در بیماری الکلی کبد رخ می‌دهد.

### عوامل انعقادی

بجز فاکتور VIII، (که توسط سلول‌های اندوتلیال عروق تولید می‌شود) سایر فاکتورهای انعقاد خون منحصراً در سلول‌های کبدی تولید می‌شوند. نیمه‌عمر سرمی این فاکتورها بسیار کمتر از آلبومین می‌باشد (۶ ساعت برای فاکتور VII تا ۵ روز برای فیبرینوژن). به علت سرعت بالای تولید و تخریب این عوامل، اندازه‌گیری سطح فاکتورهای انعقادی بهترین روش ارزیابی سریع کارکرد تولیدی کبد می‌باشد که در تشخیص و تعیین پیش‌آگهی بیماری حاد پارانشیمی کبد کمک‌کننده است. برای دستیابی به این هدف، اندازه‌گیری زمان پروترومبین سرم (PT) مفید می‌باشد که مجموعاً فاکتورهای II، V، VII، و X را ارزیابی می‌کند. بیوستنز فاکتورهای II، VII، IX و X به وجود ویتامین K بستگی دارد. نسبت نرمال شده بین‌المللی<sup>۱</sup> (INR) برای بیان میزان اثر ضد انعقادی در طی درمان با وارفارین به کار می‌رود. نسبت INR، زمان پروترومبین را برطبق ویژگی‌های معرف ترومبوپلاستین به کار رفته در یک آزمایشگاه خاص، استاندارد می‌کند که براساس نشانگر حساسیت بین‌المللی<sup>۲</sup> (ISI) بیان می‌شود. سپس ISI برای محاسبهٔ INR به کار می‌رود.

1- International normalized ratio

2- International sensitivity index

3- filling defects

جدول ۳۵۸-۱ الگوهای آزمون‌های کبدی در اختلالات کبدی - صفراوی					
انواع اختلالات	یابی رویین	آمینوترانسفرازها	آلکالن فسفاتاز	آلبومین	زمان پروترومبین
هپاتیت / سندرم ژلبرت	طبیعی تا ۵mg/dL (۸۶ μmol/L)	طبیعی	طبیعی	طبیعی	طبیعی
هپاتیت ویروسی و ناشی از داروها، سموم کبدی، پاراسای حاد قلیی)	افزایش یافته باشد	افزایش یافته، غالباً بیش از ۵۰۰ IU	طبیعی	طبیعی	معمولاً طبیعی، در صورتی که بیش از ۵ برابر مقادیر طبیعی بوده و پس از تزریق ویتامین K اصلاح نگردد، بیش‌آهکی بد را مطرح می‌کند.
اختلالات مزمن سلول‌های کبدی	هر دو جزء بیلی‌روبین ممکن است افزایش یافته باشد	افزایش یافته، اما معمولاً کمتر از ۳۰۰ IU	طبیعی تا کمتر از ۳ برابر حد طبیعی	غالباً کاهش یافته	غالباً طولانی شده با تزریق ویتامین K اصلاح نمی‌گردد.
هیانتیت الکلی، سیروز	هر دو جزء بیلی‌روبین ممکن است افزایش یافته باشد	نسبت AST به ALT بیش از ۲، مطرح‌کننده هیانتیت الکلی یا سیروز می‌باشد.	طبیعی تا کمتر از ۳ برابر حد طبیعی	غالباً کاهش یافته	غالباً طولانی شده با تزریق ویتامین K اصلاح نمی‌گردد.
کلستاز درون و بیرون کبدی	هر دو جزء بیلی‌روبین ممکن است افزایش یافته باشد	طبیعی تا افزایش متوسط	افزایش یافته، غالباً بیش از ۴ برابر حد طبیعی	طبیعی، مگر در موارد مزمن	طبیعی، در صورتی که طولانی شده باشد، با تزریق ویتامین K اصلاح می‌گردد.
(برقان اسدادی)	وجود بیلی‌روبین در ادرار	به‌ندرت بیش از ۵۰۰ IU	—	طبیعی	طبیعی
بیماری‌های ارشاحی (تومور، گرانولوم؛ اسداد ناقص مجاری صفراوی)	معمولاً طبیعی	طبیعی تا افزایش حقیف	افزایش یافته، غالباً بیش از ۴ برابر حد طبیعی	طبیعی	طبیعی
			تایید منشأ کبدی آیزیم با تعیین جرعه کبدی آیزیم یا اندازه‌گیری سطح ۵'-نوکلئوتیداز یا گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز		

همچنین می‌توان بیوپسی از راه پوست را با هدایت آن انجام داد. اولتراسوند با داپلر می‌تواند جریان خون در ورید باب، شریان و وریدهای کبدی را نشان دهد و جهت جریان خون را تعیین نماید. این آزمون، اولین روشی است که برای بررسی بیماران مشکوک به ابتلا به سندرم بود - کیاری<sup>۴</sup> درخواست می‌شود.

### کاربرد آزمون‌های کبدی

چنانکه قبلاً اشاره گردید، بهترین روش برای افزایش حساسیت و ویژگی آزمونهای آزمایشگاهی در تشخیص بیماری کبدی، استفاده از مجموعه‌ای از آزمون‌ها شامل اندازه‌گیری آمینوترانسفرازها، آلکالن فسفاتاز، بیلی‌روبین، آل‌بومین و زمان پرترومبین، همراه با کاربرد منطقی سایر آزمون‌هایی که در این فصل شرح داده شدند، می‌باشد. چگونگی استفاده از الگوهای مختلف آزمون‌های کبدی توسط پزشک برای تعیین گروه بیماری و هدایت ارزیابی بیشتر، در **جدول ۱-۳۵۸** نشان داده شده است. با این حال، یادآوری این امر حائز اهمیت است که نتایج حاصل از یکبار انجام مجموعه‌ای از آزمون‌های کبدی به تنهایی، الزاماً تشخیص خاصی را مطرح نمی‌کند. برای دستیابی به یک الگوی تشخیصی غالباً تکرار این آزمون‌ها طی روزها تا هفته‌ها ضروری می‌باشد. الگوریتمی برای بررسی مواردی که نتایج آزمون‌های کبدی به صورت مزمن غیرطبیعی است، در شکل ۱-۳۵۸ نشان داده شده است.

### ملاحظات جهانی

تست‌ها و دستورالعمل‌هایی که در این فصل مطرح شده‌اند در سراسر جهان قابل انجام هستند. علل اختلالات تست‌های کبدی بر اساس منطقه، متفاوت است. در بین علل تست‌های کبدی غیر طبیعی سرم در ملل در حال توسعه، بیماری‌های عفونی، نسبت به ملل توسعه یافته شایع‌تر است.



عبارت‌اند از آسیت قابل ملاحظه و INR طولانی. تحت این شرایط، بیوپسی را می‌توان از طریق ورید جوگولار (بیوپسی ترانس جوگولار) انجام داد.

### تست‌های غیر تهاجمی برای شناسایی فیبروز

**کبدی** با این که بیوپسی کبد استاندارد ارزیابی فیبروز کبدی می‌باشد، ابزارهای غیر تهاجمی برای ارزیابی فیبروز کبدی ایجاد شده‌اند و نویدبخش می‌باشند. این ابزارها عبارتند از: تست‌های چند متغیری که به هدف شناسایی و مرحله‌بندی شدت فیبروز کبدی ایجاد می‌شوند و تکنیک‌های تصویربرداری. بهترین تست خون چند متغیری ارزیابی شده، فیبرو تست است که به نام تجاری Fibro Sure در ایالات متحده استفاده می‌شود. این تست، هاپتوگلوبین، بیلی‌روبین، GGT، آپولیپو پروتئین A-I و  $\alpha 2$ -ماکروگلوبولین را با هم تلفیق می‌کند و در بیماران مبتلا به هپاتیت C و B مزمن و بیماری الکلی کبد و بیمارانی که برای درمان پسوریازیس، متوترکسات مصرف کنند، ارزش پیش بینی‌کننده مثبت و منفی بالایی برای تشخیص فیبروز پیشرفته دارد. الاستوگرافی گذرا<sup>۱</sup> (TE) [که با نام تجاری Fibro Scan در بازار موجود است] و MR الاستوگرافی<sup>۲</sup> (MRE)، تأییدیه<sup>۳</sup> FDA آمریکا را برای استفاده در بیماران مبتلا به بیماری کبدی کسب کرده‌اند. در TE از امواج اولتراسوند برای ارزیابی سفتی کبد به صورت غیر تهاجمی استفاده می‌شود. دقت TE برای شناسایی فیبروز پیشرفته در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن، سیروز صفراوی اولیه، هموکروماتوز، بیماری کبد چرب غیر الکلی و هپاتیت مزمن راجعه بعد از پیوند کبد ثابت شده است. در بیماران مبتلا به انواعی از بیماری‌های مزمن کبدی، MRE برای مرحله‌بندی فیبروز کبدی بر TE مزیت دارد، اما در MRE دسترسی به اسکنرهای MRI ضروری است.

### سونوگرافی سونوگرافی اولین آزمون تشخیصی مورد

استفاده در بیمارانی است که آزمون‌های کبدی آنها، کلسناز را مطرح می‌کنند. در این بیماران، از سونوگرافی برای بررسی وجود اتساع مجاری صفراوی درون یا برون کبدی، یا تشخیص سنگ صفراوی استفاده می‌شود. به علاوه، سونوگرافی ضایعات فضاگیر را در کبد نشان می‌دهد، پزشک را قادر می‌سازد توده‌های توپر را از کیست‌ها افتراق دهد،

1- transient elastography

2- magnetic resonance elastography

3- Food and Drug Administration

4- Budd- chiari syndrome

زیادی در آب داشته باشد. کنژوگاسیون برای دفع بیلی روبین از طریق غشای مجراهای ریز صفراوی به درون صفرا ضروری است. آنزیم UDP - گلوکورونیل ترانسفراز، براساس میزان همسانی (هومولوژی) بین mRNA ایزوفرم های گوناگون، به چندین ایزوفورم طبقه بندی می شود. انواعی از آنزیم که کنژوگاسیون بیلی روبین و بعضی مولکول های دیگر را کاتالیز می کنند، خانواده ژنی *UGT1* را تشکیل می دهند. این آنزیمها توسط یک مجموعه ژنی منفرد و به واسطه کاربردهای مختلف جایگاه آغازگر ژن تولید می شوند. این مجموعه ژنی حاوی چندین اگزون ابتدایی اختصاصی برای هریک از سوبستراها می باشد که هر یک دارای قسمت پیش برنده اختصاصی بوده و انتهای آمین آن ایزوآنزیم خاص را کد می کنند (شکل ۲-۳۵۹). همچنین در این مجموعه ژنی، چهار اگزون مشترک (اگزون های ۲ تا ۵) وجود دارد که انتهای کربوکسیل تمام ایزوآنزیم های خانواده *UGT1* را رمزدهی می کنند. اگزون های متنوع ابتدایی، محل خاص گیرگیلکونی اتصال به سوبسترا را برای هر ایزوآنزیم رمزدهی می کنند، در حالی که اگزون های مشترک، قسمت های اتصال یابنده به گروه دهنده قند، UDP - اسید گلوکورونیک و قسمت تراغشایی (ترانس ممبران) را رمزدهی می نمایند. اگزون A1 و چهار اگزون مشترک، مجموعاً ژن *UGT1A1* را تشکیل می دهند (شکل ۲-۳۵۹) که آنزیم بیلی روبین - UDP - گلوکورونوزیل ترانسفراز (*UGT1A1*) را رمزدهی می کند که از نظر فیزیولوژیک نقش مهمی ایفا می نماید. پیامد مهم این سازماندهی ژن *UGT1*، این است که جهش در یک اگزون ابتدایی، تنها یک ایزوآنزیم را تحت تأثیر قرار می دهد. در مقابل، جهش در اگزون های ۲ تا ۵ تمام ایزوآنزیم های رمزدهی شده توسط مجموعه ژنی *UGT1* را تحت تأثیر قرار می دهد.

۴. ترشح صفرا: تاکنون باور بر این بود که بیلی روبین منو و دی گلوکورونید از طریق یک روند انتقال وابسته به ATP، به وسیله یک پروتئین غشای کانالیکول های صفراوی، به نام پروتئین ۲ - مرتبط با مقاومت به چند دارو<sup>۱</sup> (MRP2)، از خلال غشای کانالیکولار به کانالیکول های صفراوی ترشح می شوند. سندرم دوبین -

## هیپر بیلی روبینمی ها

۳۵۹

Allan W. Wolkoff

### متابولیسم بیلی روبین

جزئیات متابولیسم بیلی روبین در فصل ۵۸ گفته شده است. اما برای درک بهتر هیپر بیلی روبینمی باید جنبه های خاص متابولیسم و انتقال بیلی روبین را شناخت و این مسائل چنانکه در شکل ۱-۳۵۹ نشان داده شده اند، در این قسمت به طور مختصر، مرور می شوند.

بیلی روبین فرآورده نهایی تجزیه متابولیک هم است. بین ۷۰ تا ۹۰ درصد از بیلی روبین، از تجزیه هموگلوبین مربوط به گوچه های سرخ پیر به وجود می آید. بیلی روبین تولید شده در بافت های محیطی بدن، به علت نامحلول بودن در محیط آبی، از طریق پلاسما و به صورت اتصال یافته با آلبومین، به کبد منتقل می شود. در شرایط طبیعی، بیلی روبین به سرعت و به خوبی توسط هپاتوسیتها از خون برداشت می شود. انتقال بیلی روبین از خون به صفرا طی چهار مرحله مجزا اما مرتبط با یکدیگر انجام می شود (شکل ۱-۳۵۹).

۱. برداشت بیلی روبین توسط کبد: بیلی روبین با کمک پروتئین های ناقل توسط هپاتوسیتها برداشت می شود. هر چند چندین ناقل بیلی روبین مطرح شده اند، ناقل واقعی هنوز مشخص نشده است.

۲. اتصال داخل سلولی: در داخل سلول کبدی، بیلی روبین با اتصال به چندین مولکول گلو تاتیون S- ترانسفراز، که قبلاً لیگاندین نامیده می شدند، به صورت محلول باقی می ماند.

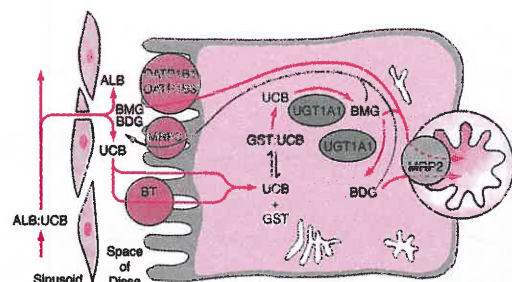
۳. کنژوگاسیون: بیلی روبین به کمک UDP - گلوکورونیل ترانسفراز با یک یا دو مولکول اسید گلوکورونیک کنژوگه می شود، و به ترتیب، بیلی روبین منو - و دی گلوکورونید تشکیل می دهد. کنژوگاسیون باعث می شود پیوندهای هیدروژنی درونی که حلالیت بیلی روبین در آب را محدود می کنند شکسته شده و محصول کنژوگاسیون حلالیت

باز جذب از مخاط روده طی می‌کند. قسمت قابل توجهی از آن در اثر متابولیسم با کتری‌های موجود در روده به اوروبیلینوزن بی‌رنگ و محلول در آب تبدیل می‌شود. اوروبیلینوزن چرخه روده‌ای - کبدی را طی می‌کند. مقداری از اوروبیلینوزن که به وسیله کبد برداشت نمی‌شود، به گردش خون سیستمیک وارد شده و توسط کلیه‌ها برداشته می‌شود. بیلی‌روبین غیرکنژوگه معمولاً به روده وارد نمی‌شود، (به استثنای مواردی در نوزادان یا از طریق مکانیسمی جایگزین و نامشخص در موارد هیپربیلی‌روبینی غیرکنژوگه شدید مثلاً در سندرم کریگلر - نجار تیپ I). بخشی از بیلی‌روبین غیرکنژوگه از مجرای روده باز جذب شده و هیپربیلی‌روبینی زمینه‌ای را تشدید می‌کند. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که در این بیماری تجویز خوراکی فسفات کلسیم با یا بدون اریستات<sup>۱</sup> که یک مهارکننده لیپاز است، ممکن است روش مؤثری برای قطع چرخه روده‌ای - کبدی و در نتیجه، کاهش بیلی‌روبین سرم باشد. گرچه تجویز اریستات به مدت ۴-۶ هفته به ۱۶ بیمار مبتلا به سندرم کریگلر نجار با کاهش ۲۰-۱۰ درصدی در بیلی‌روبین ۷ بیمار همراه بود ولی با این وجود هزینه و عوارض (مثل اسهال) ممکن است فواید جزئی این درمان را محدود سازد.

**دفع کلیوی بیلی‌روبین کنژوگه** بیلی‌روبین غیرکنژوگه در ادرار ترشح نمی‌شود، زیرا آنچنان محکم به آلبومین متصل می‌شود که از گلومرول‌ها فیلتره نمی‌شود و مکانیسمی برای ترشح کلیوی آن از توبول‌های کلیوی وجود ندارد. در مقابل، بیلی‌روبین کنژوگه به راحتی از گلومرول‌ها فیلتره می‌شود، در بیماری‌هایی که با افزایش بیلی‌روبین کنژوگه در خون همراهند، در ادرار هم ظاهر می‌شود.

### اختلالات متابولیسم بیلی‌روبین که باعث هیپربیلی‌روبینی غیرکنژوگه می‌شوند

افزایش تولید بیلی‌روبین  
**همولیز** افزایش تخریب اریتروسیت‌ها به افزایش تولید بیلی‌روبین و هیپربیلی‌روبینی غیرکنژوگه منجر می‌شود.



### شکل ۱-۳۵۹ انتقال بیلی‌روبین در سلولهای کبد.

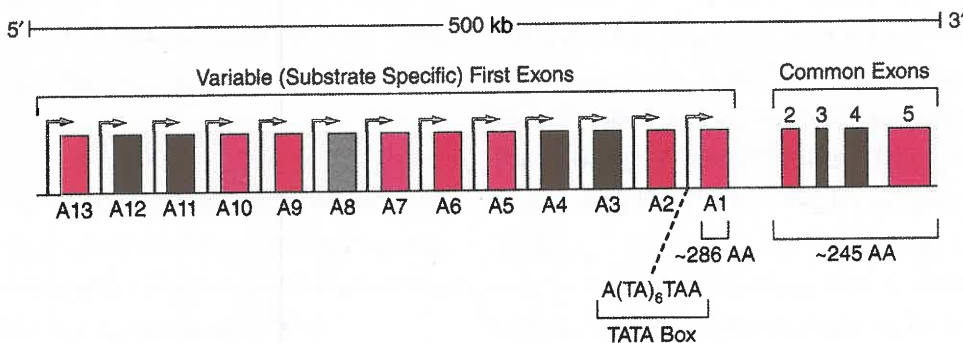
بیلی‌روبین متصل به آلبومین در خون سینوزیویدی از سوراخهای سلولهای انولتلیال می‌گذرد و به سطح سلولهای کبدی می‌رسد. این مجموعه به وسیله روندهای انتقال تسهیل شده و انتشار ساده به سلول کبدی وارد، و در داخل سلول به گلو تائون S- ترانسفرازها متصل می‌شود و به وسیله آنزیم بیلی‌روبین - UDP - گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGT1A1) به شکل منودی‌گلوکورونید درمی‌آید که به طور فعال از خلال غشای کانالیکولار به صفرا ترشح می‌شود. علاوه بر این روش دفع مستقیم، بخشی از گلوگونیدهای بیلی‌روبین، توسط MRP3 به گردش خون باب منتقل می‌شوند و سپس توسط OATP1B1 و OATP1B3 به سلول‌های کبدی باز جذب می‌شوند. ALB: آلبومین؛ BDG: بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید؛ BMG: بیلی‌روبین مونوگلوکورونید؛ BT: مولکول ناقل بیلی‌روبین؛ GST: گلو تائون S- ترانسفراز؛ MRP2 و MRP3: پروتئین ۲ و ۳ مرتبط با مقاومت به چند دارو؛ OATP1B1 و OATP1B3: پروتئین‌های ناقل آنیون ارگانیک 1B1 و 1B3؛ UCB: بیلی‌روبین غیرکنژوگه؛ UGT1A1: بیلی‌روبین - UDP - گلوکورونوزیل ترانسفراز.

جانسون در انسان نیز به علت جهش در ژن MRP2 به‌وجود می‌آید (به ادامه بحث مراجعه کنید). با این حال، مطالعاتی بر روی بیماران مبتلا به سندرم روتور (مراجعه به مبحث ذیل) نشان داد که بخشی از گلوکورونیدها بعد از تشکیل، توسط نوعی پروتئین غشای سینوزیویدی به نام پروتئین ۳- مرتبط با مقاومت به چند دارو (MRP3) به گردش خون باب منتقل می‌شوند و سپس توسط ناقل‌های برداشت در غشای سینوزیویدی (پروتئین IB1 ناقل آنیون ارگانیک [OATP1B1] و OATP1B3) به سلول‌های کبدی باز جذب می‌شوند.

### جنبه‌های بیرون‌کبدی جایه‌جایی

#### بیلی‌روبین

**بیلی‌روبین در روده** بیلی‌روبین کنژوگه پس از ترشح به صفرا، به دوازدهه وارد می‌شود و مجرای گوارش را بدون



**شکل ۲-۳۵۹** ساختار مجموعه ژنی UGT1 انسانی. این مجموعه بزرگ بر کروموزوم ۲، حداقل حاوی ۱۳ اگزون ابتدایی اختصاصی (A1، A2، ...). چهار عدد از این اگزونها متعلق به ژنهای کاذب هستند و بنابراین، ۹ ایزوفورم از UGT1 که دارای سوبستراهایی با مشخصات متفاوت هستند بیان می‌شوند. هر یک از اگزونها، قسمت پیش‌برنده مخصوص دارد و قطعه انتهایی آمین از ایزوآنزیم‌های UGT1 را کد می‌کند که برای هر سوبسترا اختصاصی بوده و از ۲۸۶ اسید آمینه تشکیل شده است. این مجموعه ژنی همچنین حاوی اگزونهای مشترک ۲ تا ۵ است که انتهای کربوکسیل مشترک برای همه ایزوآنزیم‌ها (با ۲۴۵ اسید آمینه) را کد می‌نماید. mRNA مربوط به ایزوآنزیم‌های خاص از تلفیق یک اگزون ابتدایی خاص (مثلاً اگزون A1 خاص بیلی‌روبین) به اگزونهای ۲ تا ۵، پس از برش‌دهی مولکول، به‌وجود می‌آید. پیام به‌وجود آمده، مجموعه آنزیمی را کد خواهد کرد که در این مثال خاص، آنزیم بیلی‌روبین - UDP - گلوکورونوزیل ترانسفراز (UGT1A1) می‌باشد. جهش در یک اگزون ابتدایی، تنها بر یک ایزوآنزیم تأثیر می‌گذارد، اما جهش در اگزونهای ۲ تا ۵، تمام آنزیم‌های رمزدهی شده توسط مجموعه UGT1 را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

صفراوی و تشکیل سنگ‌های صفراوی منجر گردد که در ساختمان این سنگ‌ها، بجای کلسترول، بیلی‌روبین قسمت اصلی را به خود اختصاص می‌دهد. این سنگ‌های رنگدانه‌ای ممکن است باعث بروز التهاب حاد یا مزمن کیسه صفرا، انسداد صفراوی، یا هر عارضه دیگر سنگ‌های صفراوی شوند.

**خونسازی غیر مؤثر<sup>۱</sup>** طی تکامل رده اریترئوید، سلول ممکن است مقادیر اندکی از هموگلوبین را طی خروج هسته، از دست بدهد، همچنین نسبتی از سلول‌های اریترئوید در حال تکامل نیز در مغزاستخوان تخریب می‌شوند. این فرآیندها بطور طبیعی، درصد کمی از بیلی‌روبین را تولید می‌کنند. در اختلالات متنوعی، از جمله تالاسمی ماژور، کم‌خونی مگالوبلاستیک به علت کمبود اسید فولیک یا ویتامین B<sub>12</sub>، پورفیری اریتروپوئیتیک مادرزادی، مسمومیت با سرب، و انواع مختلف کم‌خونی‌های دیس‌اریتروپوئیتیک

هنگامی که کارکرد کبدی طبیعی است، هیپربیلی‌روبینمی معمولاً در حد خفیف روی می‌دهد. بخصوص به علت اینکه مغزاستخوان در پاسخ به استرس همولیز دهنده، تنها قادر است تولید اریتروسیت‌ها را بطور پایدار تا ۸ برابر افزایش دهد، بنابراین همولیز به تنهایی نمی‌تواند باعث هیپربیلی‌روبینمی پایدار، بیش از حدود ۶۸ μmol/L (۴ mg/dL) گردد. مقادیر بیشتر بیلی‌روبین، نشاندهنده اختلال کارکرد کبدی بطور همزمان می‌باشد. هنگامی که تنها اختلال در فردی که از سایر جهات سالم است، همولیز می‌باشد، نتیجه این همولیز در فرد، هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خالص است و بطور تبیین، مقدار جزء مستقیم، کمتر یا برابر با ۱۵٪ از بیلی‌روبین تام سرم خواهد بود. در حضور یک بیماری سیستمیک با درجاتی از اختلال کارکرد کبدی، درجاتی از هیپربیلی‌روبینمی کنژوگه علاوه بر افزایش غلظت بیلی‌روبین غیرکنژوگه، به علت همولیز ممکن است رخ دهد. همولیز طولانی‌مدت ممکن است به‌رسوب نمک‌های بیلی‌روبین در کیسه صفرا یا مجاری

مکانیسم‌های دفع بیلی‌روبین طی ۲ هفته، به حد غلظت طبیعی برای بالغین کاهش می‌یابد. در نوزادان نارس که عدم تکامل کارکردهای کبدی شدیدتر است، یا در موارد همولیز، سطح هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه، بالاتر خواهد بود. در صورتی که غلظت بیلی‌روبین غیرکنژوگه به سرعت افزایش یابد، یا مقدار آن از  $340 \mu\text{mol/L}$  ( $20 \text{ mg/dL}$ ) بیشتر شود، نوزاد در خطر انسفالوپاتی ناشی از بیلی‌روبین، یا کرنیکتروس<sup>۳</sup>، قرار می‌گیرد. در این حالت، بیلی‌روبین از سد خونی - مغزی تکامل نیافته عبور کرده، در عقده‌های قاعده‌ای<sup>۴</sup> و سایر مناطق عصبی قابل توجه تا مرگ ممکن است متغیر باشد. روش‌های درمانی اصلی این وضعیت عبارت‌اند از: نوردرومانی که بیلی‌روبین را به ایزومرهای نوری محلول در آب تبدیل می‌کند که به طور مستقیم به داخل صفرا دفع می‌شوند، و تعویض خون. در هنگام تولد، مکانیسم‌های کانالیکولار مسئول ترشح بیلی‌روبین نیز، نارس هستند و گاهی تکامل این مکانیسم‌ها ممکن است بیش از تکامل UGT1A1 به تأخیر بیفتد. این امر ممکن است بخصوص در نوزادان مبتلا به همولیز، به هیپر بیلی‌روبینی کنژوگه گذرا منجر شود.

**نقایص اکتسابی کنژوگاسیون** کاهش ظرفیت کنژوگاسیون بیلی‌روبین در حد خفیف در هیپاتیت پیشرفته یا سیروز ممکن است دیده شود. با این حال، در این موارد، کنژوگاسیون نسبت به سایر جنبه‌های دفع بیلی‌روبین (از قبیل ترشح به کانالیکول‌ها)، بهتر حفظ می‌شود. داروهای متنوعی، از جمله پرگناندیول<sup>۵</sup>، نوو بیوسین، کلرامفنیکل و جنتامایسین با مهار فعالیت UGT1A1 ممکن است باعث هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه شوند. در نهایت، بعضی اسیدهای چرب در شیر (و نه سرم) مادرانی که نوزادان آنها دچار هیپر بیلی‌روبینی نوزادی شدید شده‌اند (برقان ناشی از شیر مادر<sup>۶</sup>)، یافت شده‌اند، که کنژوگاسیون بیلی‌روبین را مهار می‌کنند. همچنین ممکن است گردش روده‌ای کبدی بیلی‌روبین در این شیرخواران افزایش یافته باشد. یک مطالعه اخیر

مادرزادی و اکتسابی، مقدار تولید بیلی‌روبین تام در روند خونسازی غیر مؤثر افزایش یافته، و ۷۰٪ از کل بیلی‌روبین تولید شده را به خود اختصاص می‌دهد. این حالت ممکن است درجات خفیف هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه را ایجاد کند.

**علل متفرقه** تخریب هموگلوبین در تجمعات خارج عروقی اریتروسیت‌ها، مانند آنچه در انفارکتوس‌های وسیع بافتی یا هماتوم‌های بزرگ دیده می‌شود، ممکن است بطور موقت باعث هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه شود.

### کاهش پاکسازی کبدی (کلیرانس)

#### بیلی‌روبین

**کاهش برداشت کبدی** تصور می‌شود کاهش برداشت کبدی بیلی‌روبین در ایجاد هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه در سندرم ژیلبرت (GS) نقش داشته باشد، اگرچه اساس مولکولی این یافته‌ها مشخص نشده است (مراجعه به مبحث ذیل). گزارش شده که چندین دارو، از جمله فلاواسپیدیک اسید<sup>۱</sup>، نوو بیوسین<sup>۲</sup>، ریفامپین و انواع مواد حاجب کله‌سیستوگرافی، برداشت کبدی بیلی‌روبین را مهار می‌کنند. هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه ناشی از مصرف این داروها با قطع مصرف دارو بهبود می‌یابد.

### اختلال در کنژوگاسیون یرقان فیزیولوژیک نوزادان

بیلی‌روبین تولید شده در بدن جنین، به وسیله جفت برداشت، و به وسیله کبد مادر دفع می‌شود. بلافاصله پس از تولد، کبد نوزاد باید مسئولیت برداشت و دفع بیلی‌روبین را به عهده بگیرد. با این حال، بسیاری از جنبه‌های فیزیولوژی کبدی در زمان تولد کاملاً تکامل نیافته است. سطح UTG1A1 پایین بوده، بیلی‌روبین غیرکنژوگه از طریق مسیری فرعی به روده وارد می‌شود. از آنجا که فلور طبیعی روده که بیلی‌روبین را به اوروبیلینوزن تبدیل می‌کند، نیز تکامل نیافته است، چرخه کبدی - روده‌ای بیلی‌روبین غیرکنژوگه برقرار می‌شود. در نتیجه، اکثر نوزادان بین روزهای دوم تا پنجم پس از تولد، دچار هیپر بیلی‌روبینی غیرکنژوگه خفیف می‌شوند. حداکثر مقدار بیلی‌روبین بطور طبیعی، کمتر از  $170 \mu\text{mol/L}$  ( $10 \text{ mg/dL}$ ) می‌باشد و با تکامل

1- flavaspidic acid

2- novobiocin

3- kernicterus

4- basal ganglia

5- pregnanediol

6- breast milk jaundice

جدول ۱-۳۵۹ مشخصات اصلی افتراق دهنده سندرم‌های ژیلبرت و کریگلر - نجار

## سندرم کریگلر - نجار

ویژگی	تیپ I	تیپ II	سندرم ژیلبرت
بیلی‌روبین تام سرم، $\mu\text{mol/L}$ [mg/dL]	۷۵۵-۳۱۰ (معمولاً بیشتر از ۳۴۵)	۴۳۰-۱۰۰ (معمولاً کمتر از مساوی ۳۴۵)	بطور تیپیک کمتر یا مساوی $70 \mu\text{mol/L}$ [۴mg/dL] در غیاب گرسنگی یا همولیز
آزمون‌های کندی معمول پاسخ به فنوباربیتال	طبیعی نمی‌دهد	طبیعی کاهش غلظت بیلی‌روبین بیشتر از ۲۵٪	طبیعی کاهش بیلی‌روبین به حد طبیعی ندارد
کریکتروس بافت‌شناسی کبد	بطور معمول طبیعی	به‌ندرت طبیعی	معمولاً طبیعی؛ افزایش رنگدانه لیپوفوسین در بعضی موارد
خصوصیات صفرا رنگ: انواع بیلی‌روبین:	رنگ پریده یا بیرنگ بیش از ۹۰٪ بیلی‌روبین غیرکنژوگه	دارای رنگدانه قسمت بزرگی منوکنزوگه (متوسط: ۵۷٪)	رنگ تیره طبیعی عمدتاً دی‌کنژوگه اما منوکنزوگه نیز افزایش یافته است (متوسط: ۲۳٪)
فعالیت بیلی‌روبین - UDP - گلوکوروئیل ترانسفراز	بطور تیپیک وجود ندارد، در بعضی بیماران، فعالیت ناچیز وجود دارد.	کاهش قابل توجه فعالیت: صفر تا ۱۰٪ حد طبیعی	کاهش یافته: بطور تیپیک ۱۰ تا ۳۳٪ حد طبیعی
توارت (همگی آنزومال)	مغلوب	عمدتاً مغلوب	جهش در قسمت پیش‌برنده: مغلوب جهش‌های تغییردهنده‌کد: ۷ مورد از ۸ بیمار، غالب و ۱ مورد مغلوب گزارش شده است.

**(جدول ۱-۳۵۹).** در حالی که برای چندین دهه، این اختلالات به عنوان درجات متفاوت نقص در کنژوگاسیون بیلی‌روبین شناسایی شده بودند، پیشرفت‌های جدید در بیولوژی مولکولی مجموعه ژن *UGT1*، ارتباط این اختلالات با یکدیگر را روشن ساخته و ویژگی‌های گیج‌کننده قبلی را توضیح داده است.

**سندرم کریگلر - نجار، تیپ I CN-I** این اختلال با هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه شدید در حدود  $340-765 \mu\text{mol/L}$  (۳۴۰-۷۶۵  $\mu\text{mol/L}$ ) (۲۰-۴۵mg/dL) مشخص می‌شود که در دوره نوزادی ظاهر شده و برای تمام طول حیات باقی می‌ماند. سایر آزمون‌های بیوشیمیایی معمول کبدی مانند

مقدار فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) موجود در شیر مادر را با سطوح افزایش یافته بیلی‌روبین در این شیرخواران مرتبط دانسته است. با این حال ارتباط علت و معلولی ثابت نشده باقی مانده است. به نظر می‌رسد بیماری‌زایی یرقان ناشی از شیر مادر با هیپربیلی‌روبینمی نوزادی خانوادگی گذرا (سندرم لوسی - دریسکول<sup>۱</sup>) متفاوت باشد. در این سندرم، مهارکننده *UGT1A1* در سرم مادر یافت می‌شود.

## نقایص ارثی در کنژوگاسیون بیلی‌روبین

سه نوع اختلال خانوادگی با مقادیر متفاوت هیپربیلی‌روبینمی غیرکنژوگه از مدت‌ها پیش شناخته شده‌اند. ویژگی‌های بالینی هر یک از این اختلالات در مطالب بعدی شرح داده می‌شود

قبل از به کارگیری نوردرومانی، اکثر بیماران مبتلا به CN-I، به علت ابتلا به انسفالوپاتی بیلی روبین (کرنیکتروس) در دوره نوزادی یا اوایل کودکی فوت می کردند. تعداد کمی از مبتلایان به این بیماری، تا اوایل بلوغ بدون آسیب عصبی شدید زنده می مانند، اگرچه آزمون های ظریف تر معمولاً آسیب مغزی خفیف اما پیشرونده را نشان می دهند. تمام این موارد، در صورتی که پیوند کبد انجام نشود، در نهایت به علت ایجاد انسفالوپاتی بیلی روبین دیررس که غالباً متعاقب یک بیماری تبادار غیر اختصاصی روی می دهد، به مرگ منتهی می شوند. اگرچه پیوند هپاتوسیت های مجزا در تعداد کمی از موارد CN-I انجام شده است، پیوند زودرس کبد (فصل ۳۶۸) هنوز بهترین امید برای جلوگیری از آسیب مغزی و مرگ است.

**سندرم کریگلر - نجار، تیپ II (CN-II)** ایمن سندرم با هیپر بیلی روبینمی غیرکنژوگه شدید، با طبیعی بودن نتایج آزمون های بیوشیمیایی معمول کبد، و بافت شناسی کبد و فقدان همولیز مشخص می شود. این سندرم به عنوان یک بیماری مستقل در سال ۱۹۶۲ توصیف شد. اگرچه میزان قابل توجهی همپوشانی وجود دارد، این سندرم از چندین جنبه با CN-I متفاوت می باشد (جدول ۱-۳۵۹). این تفاوت ها عبارتند از (۱) گرچه همپوشانی قابل توجهی وجود دارد، غلظت بیلی روبین سرم در CN-II بطور متوسط پایین تر است؛ (۲) به همین علت، CN-II به ندرت با بروز کرنیکتروس همراه است؛ (۳) صفرا کاملاً پررنگ بوده و در آن، گلوکوروئیدهای بیلی روبین وجود دارند و بطور مشخص مقدار منوگلوکوروئیدها افزایش یافته اند؛ (۴) مقدار UGT1A1 در کبد معمولاً کاهش یافته (بطور تیبیک کمتر یا مساوی ۱۰٪ از مقدار طبیعی)، اما اگر از روش های قدیمی تر که حساسیت کمتری دارند، استفاده شود، ممکن است آنزیم غیر قابل تشخیص باشد؛ (۵) اگرچه به صورت تیبیک هیپر بیلی روبینمی در دوره شیرخوارگی تشخیص داده می شود، اما گاهی در بعضی موارد تا سنین بالاتر تشخیص داده نمی شود و در یک مورد تا سن ۳۴ سالگی، تشخیص بیماری به تأخیر افتاده بود. مانند موارد CN-I، در اکثر موارد CN-II، اختلالاتی در کنژوگاسیون سایر ترکیبات، از قبیل سالیسیل آمید و منتول، وجود دارد، اما در بعضی موارد فقط در

آمینوترانسفرازهای سرم و آلکان فسفاتاز، طبیعی هستند و شواهدی از همولیز وجود ندارد. بافت شناسی کبد ضرورتاً طبیعی است، به استثنای اینکه گاهی توپی های صفرا در کانالیکول های صفراوی دیده می شوند. گلوکوروئیدهای بیلی روبین اصلاً در صفرا بی رنگ بیمار وجود ندارد و فعالیت آنزیم UGT1A1 در بافت کبدی اصلاً دیده نمی شود. فعالیت UGT1A1 و غلظت سرمی بیلی روبین به تجویز فنوباریتال و سایر عوامل محرک فعالیت آنزیم پاسخ نمی دهد. به علت فقدان کنژوگاسیون، بیلی روبین غیرکنژوگه در پلاسما تجمع می یابد و بسیار آهسته از طریق مسیرهای فرعی (شامل ورود مستقیم به صفرا و روده کوچک) دفع می شود و لذا وجود مقدار کمی اوروبیلینوژن در مدفوع ناشی از این قضیه است. بیلی روبین در ادرار یافت نمی شود. زمانی که این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۵۲ توصیف شد، اختلالی نادر بود (شیوع تخمینی ۰/۶ تا ۱ در میلیون). بسیاری از بیماران از جوامعی گزارش شده اند که از نظر جغرافیایی یا جمعیتی ایزوله هستند و در آنها، خویشاوندی خونی شایع است. تحلیل شجره نامه بیماران نشان می دهد که الگوی وراثت این اختلال، اتوزومی مغلوب است. در اکثریت بیماران (تیپ IA)، نقایصی در کنژوگاسیون گلوکوروئید سوبسترهای مختلف، علاوه بر بیلی روبین وجود دارد که شامل انواع داروها، و سایر مواد زیستی بیگانه می باشد. این افراد دارای جهش هایی در یکی از اگزون های مشترک (۲ تا ۵) ژن *UGT1* هستند (شکل ۲-۳۵۹). در گروه کوچکتري از بیماران (تیپ IB)، عمدتاً در کنژوگاسیون بیلی روبین، نقص وجود دارد و علت ایجاد این اختلال، جهش در اگزون A1 است که برای بیلی روبین اختصاصی می باشد. گلوکوروئیداسیون استروژن توسط UGT1A1 میانجی گری می شود و در تمام بیماران مبتلا به سندرم کریگلر - نجار نوع I، دچار اشکال است. بیش از ۳۰ جهش مختلف در *UGT1A1* در CN-I شناسایی شده است که عبارتند از: جهش های حذفی، جهش های القایی<sup>۱</sup>، تغییر در جایگاه های دهنده و پذیرنده قطعات اینترونی، پرش اگزونی<sup>۲</sup> و جهش های نقطه ای که باعث توقف زودرس Codon یا تغییر در اسیدهای آمینه مهم می شوند. ویژگی مشترک این جهش ها، کد کردن پروتئین هایی است که فعالیت آنزیمی بیلی روبین - UDP - گلوکوروئوزیل ترانسفراز را ندارند یا فعالیت اندکی دارند.

۳mg/dL) است، اگرچه مقادیر کمتر و بیشتر هم بطور شایع دیده می‌شوند. طیف بالینی هایپر بیلی‌روبینمی در این سندرم به غلظت‌های بیلی‌روبین ۱۳۶-۸۶ μmol/L (۵-۸mg/dL) ختم می‌شود که مربوط به CN-II می‌باشد. از سوی دیگر، تمایز بین موارد خفیف سندرم ژیلبرت و وضعیت طبیعی غالباً دشوار است. در هر فرد، غلظت بیلی‌روبین ممکن است در حد قابل توجهی نوسان داشته باشد و حداقل ۲۵٪ بیماران بطور موقت طی پیگیری طولانی‌مدت، مقادیر طبیعی داشته‌اند. مقادیر بالاتر غلظت بیلی‌روبین در ارتباط با استرس، خستگی، مصرف الکل، کاهش دریافت کالری، و وجود بیماری همزمان دیده شده، در حالی که افزایش دریافت کالری یا مصرف عوامل محرک فعالیت آنزیم باعث کاهش غلظت بیلی‌روبین گردیده است. سندرم ژیلبرت اکثراً در زمان بلوغ یا مدت کوتاهی پس از آن، یا طی بررسی‌های معمول که تحلیل آزمون‌های بیوشیمیایی متعدد را شامل می‌شود، تشخیص داده می‌شود. فعالیت UGT1A1 بطور تیپیک به ۳۵-۱۰٪ حد طبیعی کاهش یافته و نسبت بیلی‌روبین مونوگلوکرونید در رنگدانه‌های صفراوی بطور مشخص افزایش یافته است. بررسی‌های حرکت‌شناسی<sup>۲</sup> بیلی‌روبین رادیواکتیو نشان می‌دهد که برداشت بیلی‌روبین توسط کبد بطور متوسط به حد یک‌سوم طبیعی کاهش یافته است. مصرف فنوباربیتال، غلظت سرمی بیلی‌روبین و برداشت کبدی بیلی‌روبین را به حد طبیعی برمی‌گرداند. با این حال، عدم بهبود فعالیت UGT1A1 در بسیاری از موارد، وجود یک نقص اضافی را مطرح می‌کند. تحلیل جزء به جزء داده‌های حرکت‌شناسی بیلی‌روبین نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت، علاوه بر نقص در کنژوگاسیون، در برداشت کبدی بیلی‌روبین نیز نقص دارند. نقایصی در برداشت کبدی سایر آنیون‌های آلی که حداقل تا حدودی از نظر مکانیسم‌های برداشت با بیلی‌روبین شباهت دارند (مانند سولفوروموفتالئین<sup>۴</sup> و ایندوسیانین سبز (ICG))، در تعداد کمی از بیماران دیده شده است. متابولیسم و انتقال اسیدهای صفراوی که از مکانیسم‌های برداشت بیلی‌روبین استفاده نمی‌کنند، طبیعی می‌باشد. میزان تغییرات غلظت پلاسمایی بیلی‌روبین با انجام آزمون‌های تحریکی از قبیل ۴۸ ساعت

کنژوگاسیون بیلی‌روبین نقص وجود دارد. کاهش بیش از ۲۵٪ در غلظت سرمی بیلی‌روبین در پاسخ به محرک‌های آنزیمی مانند فنوباربیتال، CN-II را از CN-I متمایز می‌کند، اگرچه این پاسخ در اوایل شیرخوارگی ممکن است دیده نشود و غالباً با تحریک قابل‌اندازه‌گیری UGT1A1 همراه نمی‌باشد. غلظت بیلی‌روبین طی تجویز فنوباربیتال به حد طبیعی بر نمی‌گردد اما بطور تیپیک در محدوده ۵۱-۸۶ μmol/L (۳-۵mg/dL) باقی می‌ماند. اگرچه بروز کرنیکتروس در CN-II اندک است، اما مواردی نه تنها در شیرخواری، بلکه در جوانان و بالغین، غالباً در شرایط بیماری همراه، گرسنگی، یا به علت سایر عواملی که بطور موقت غلظت بیلی‌روبین را افزایش داده و سطوح آلبومین سرمی را کاهش می‌دهند، رخ داده است. به همین علت، اغلب، درمان با تجویز فنوباربیتال توصیه می‌شود. یک دوز دارو هنگام خواب غالباً برای نگهداری غلظت بیلی‌روبین پلاسما در حد طبیعی کافی است.

بیش از ۷۷ جهش متفاوت در ژن *UGT1* در موارد CN-I یا CN-II شناسایی شده است. اثبات شده که جهش‌های تغییر دهنده<sup>۱</sup> رمز<sup>۱</sup> در بیماران مبتلا به CN-II (که فنوتیپ خفیف‌تری دارد)، شایع‌تر از بیماران CN-I هستند که این موضوع قابل انتظار است. ویژگی مشترک این موارد، رمزدی بیلی‌روبین - UDP گلوکونوزیل ترانسفراز است که فعالیتش بطور قابل توجهی کاهش یافته، اما هنوز فعالیت آنزیمی قابل‌شناسایی است. طیف فعالیت آنزیمی باقیمانده، طیف شدت فنوتیپی و هیپر بیلی‌روبینمی حاصل را توضیح می‌دهد. تحلیل مولکولی نشان داده است که اکثریت بزرگی از بیماران CN-II به صورت هوموزیگوت یا هتروزیگوت مرکب برای ژن‌های جهش یافته<sup>۲</sup> CN-II هستند و در کسانی که یک آلل جهش یافته و یک آلل کاملاً طبیعی دارند، غلظت سرمی بیلی‌روبین، طبیعی است.

**سندرم ژیلبرت<sup>۲</sup> (GS)** این سندرم با هیپر بیلی‌روبینمی غیرکنژوگه خفیف، مقادیر طبیعی آزمون‌های بیوشیمیایی استاندارد کبدی، و نمای بافت‌شناسی طبیعی بافت کبدی، بجز افزایش متوسط رنگدانه لیئوفوشین در بعضی بیماران، مشخص می‌شود. غلظت سرمی بیلی‌روبین غالباً کمتر از ۵۱ μmol/L (کمتر از

1- missense

2- Gilbert syndrome

3- radiobilirubin kinetics

4- Sulfobromophthalein

این بیماران غیرطبیعی بوده است. اگرچه بعضی از این مطالعات مورد تردید قرار گرفته‌اند و هیچ گزارشی مبنی بر بروز عوارض بالینی ناشی از مصرف این داروها در سندرم ژیلبرت وجود ندارد، اما مصرف این داروها و سایر عواملی که عمدتاً از طریق گلوکوروئیداسیون متابولیزه می‌شوند، برای این بیماران باید با احتیاط انجام شود. همچنین باید توجه نمود که داروهای ضدایدز ایندیناویر و آتازاناویر (مهارگرهای پروتاز، فصل ۲۲۶) نیز می‌توانند UGT1A1 را مهار کنند و منجر به هیپر بیلی‌روبینمی شوند. این هیپر بیلی‌روبینمی در بیمارانی که از قبل مبتلا به سندرم ژیلبرت بوده‌اند شاخص تر است.

اکثر مطالعات قدیمی تر روی شجره‌نامه افراد مبتلا به سندرم ژیلبرت، وراثت اتوزومی غالب با بروز متغیر را برای این بیماری مطرح می‌کردند. با این حال، مطالعات روی ژن *UGT1* در بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت، پایه‌های ژنتیک مولکولی متنوعی را برای ویژگی‌های فنوتیپی این بیماری پیشنهاد کرده و چندین الگوی وراثتی متفاوت را مطرح کرده‌اند. بررسی بیماران اروپایی و آمریکایی نشان داد که اکثریت بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت دارای توالی کدکننده طبیعی برای *UGT1A1* هستند ولی از نظر دارا بودن الحاق<sup>۱</sup> یک *TA* اضافی در ناحیه پیش‌برنده<sup>۲</sup> اگزوزن ابتدایی، هوموزیگوت می‌باشند (یعنی  $A[TA]_7TAA$  بجای  $A[TA]_6TAA$ ). به نظر می‌رسد این امر، پایه ژنتیکی الزامی برای بروز بالینی سندرم ژیلبرت باشد، اما کافی نیست، زیرا ۱۵٪ از افراد گروه کنترل نیز برای این گونه ژنتیکی، هوموزیگوت هستند. این افراد نسبت به سایر افراد کنترل مورد مطالعه، دارای غلظت بیلی‌روبین بالاتری بودند، اگرچه این مقادیر نیز در محدوده طبیعی قرار داشت. افراد هتروزیگوت برای این اختلال، دارای غلظت‌های بیلی‌روبین مشابه افراد هوموزیگوت برای آلل  $A[TA]_6TAA$  (که آلل طبیعی است) بودند. شیوع آلل  $A[TA]_7TAA$  در یک جمعیت غربی، ۳۰٪ است و ۹٪ موارد هوموزیگوت هستند. شیوع این صفت ژنتیکی براساس معیارهای خالص فنوتیپی، اندکی از شیوع سندرم ژیلبرت بیشتر است. این امر نیز مطرح

گرسنگی یا تجویز داخل وریدی اسید نیکوتینیک در افتراق بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت از افراد سالم کمک‌کننده بوده است، اگرچه بعضی مطالعات این ادعا را مورد تردید قرار داده‌اند. به علاوه، از نظر تئوری، نتایج این مطالعات نباید اطلاعاتی بیش از اندازه‌گیری ساده غلظت پلاسمایی پایه بیلی‌روبین فراهم آورد. مطالعات خانوادگی نشان می‌دهد که سندرم ژیلبرت و کم‌خونی‌های همولیتیک ارثی، مانند اسفروسیتوز ارثی، کمبود گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز، و صفت بتا تالاسمی، بطور غیروابسته به یکدیگر طبقه‌بندی می‌شوند. تصور می‌شود گزارش همولیز در بیش از ۵۰٪ از بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت، شاید منعکس‌کننده تشخیص بهتر این موارد باشد، زیرا بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت که دچار همولیز هستند، نسبت به کسانی که یکی از این دو اختلال را دارند، غلظت بیلی‌روبین بالاتری دارند و احتمال بروز یرقان در این گروه بیشتر است.

سندرم ژیلبرت اختلالی شایع است و بسیاری از مطالعات، شیوع آن را ۸٪ یا بیشتر می‌دانند. میزان ابتدایی مردان نسبت به زنان در مطالعات مختلف با نسبت ۱٫۵ به ۱ تا بیش از ۷ به ۱ گزارش شده است. با این حال در این نسبت‌ها ممکن است جزء بزرگی از موارد، ساختگی باشند زیرا سطح متوسط بیلی‌روبین بطور طبیعی در مردان بالاتر از زنان است و سندرم ژیلبرت غالباً در مقایسه مقادیر طبیعی برای مردان تشخیص داده می‌شود. شیوع بالای سندرم ژیلبرت در جمعیت عمومی، ممکن است شیوع هیپر بیلی‌روبینمی خفیف را در افراد گیرنده پیوند کبد توضیح دهد. دفع بسیاری از ترکیبات آلی بیگانه که به وسیله گلوکوروئیداسیون متابولیزه می‌شوند، همچنین متابولیسم اکسیداتیو داروها در اکثر مطالعات در بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت، طبیعی گزارش شده است. مورد استثنای اصلی، متابولیسم یک عامل ضد تومور، به نام ایرینوتکان<sup>۱</sup> ( $CPT-11$ ) می‌باشد. متابولیت فعال این دارو ( $SN-38$ ) بطور اختصاصی توسط آنزیم بیلی‌روبین - UDP - گلوکونوزیل ترانسفراز، گلوکوروئید می‌شود. مصرف  $CPT-11$  توسط بیماران مبتلا به سندرم ژیلبرت به چندین مورد سمیت، شامل اسهال مقاوم و سرکوب مغزاستخوان منجر شده است. دفع منتول، استرادیول بنزوات<sup>۲</sup>، استامینوفن، تولبو تامید<sup>۳</sup> و ریفامپسین<sup>۴</sup> SV نیز در بعضی گزارش‌ها در

1- irinotecan

2- estradiol benzoate

3- tolbutamide

4- rifamycin

5- insertion

داد. دلیل عمده برای تعیین مقدار بیلی روبین کنژوگه و غیرکنژوگه در سرم، تمایز بیماری پارانشیمی کبدی و اختلالات انسدادی (هیپر بیلی روبینمی مختلط کنژوگه و غیرکنژوگه) از اختلالات ارثی و همولیتیکی است که باعث بروز هیپر بیلی روبینمی غیرکنژوگه می شوند. این اختلالات در بخش های قبلی مورد بحث قرار گرفته اند.

### نقایص خانوادگی در کارکرد دفعی کبد

**سندرم دوبین - جانسون<sup>۱</sup> (DJS)** این اختلال خوش خیم و نسبتاً نادر با هیپر بیلی روبینمی خفیف و عمدتاً کنژوگه مشخص می شود (جدول ۲-۳۵۹). غلظت بیلی روبین تام بطور تیپیک بین  $34-85 \mu\text{mol/L}$  ( $2-5 \text{mg/dL}$ ) می باشد اما گاهی ممکن است در محدوده طبیعی یا تا مقادیر  $340-430 \mu\text{mol/L}$  ( $20-25 \text{mg/dl}$ ) برسد. غلظت بیلی روبین سرم در هر بیمار ممکن است نوسان شدیدی داشته باشد. میزان هیپر بیلی روبینمی با بیماری های همزمان، مصرف قرص های ضد بارداری و حاملگی ممکن است افزایش یابد. به علت اینکه هیپر بیلی روبینمی عمدتاً از نوع کنژوگه است، بطور مشخص بیلی روبین در ادرار دیده می شود. به غیر از سطح بالای بیلی روبین سرم، سایر آزمون های آزمایشگاهی معمول طبیعی هستند. معاینه فیزیکی بجز زردی معمولاً طبیعی است، اگرچه گاهی بزرگی کبد و طحال در بعضی بیماران دیده می شود.

بیماران مبتلا به سندرم دوبین - جانسون معمولاً بدون علامت هستند، اگرچه بعضی ممکن است از علائم عمومی مبهم شاکی باشند. اینگونه بیماران علامت دار، به علت زردی با علت نامشخص، معمولاً بررسی های تشخیصی گران قیمت و اغلب غیر ضروری و اضطراب بالایی را پشت سر می گذارند. این بیماری در زنان تا زمانی که باردار شوند یا از قرص های ضد بارداری استفاده کنند، ممکن است به صورت تحت بالینی باشد و در این زمان، هیپر بیلی روبینمی شیمیایی به صورت زردی واضح درآید. حتی در این شرایط نیز، سایر آزمون های معمول کارکرد کبد، از جمله آلکالن فسفاتاز سرم و فعالیت ترانس آمینازها طبیعی می باشد.

ویژگی اصلی سندرم دوبین - جانسون، تجمع رنگدانه دانه درشت و تیره در لیزوزوم های هپاتوسیت های مرکز

شده که متغیرهای دیگری، مانند همولیز خفیف یا نقصی در برداشت کبدی بیلی روبین، ممکن است بروز فنوتیپی این بیماری را افزایش دهند.

بروز فنوتیپی سندرم ژیلبرت تنها به علت وجود اختلال  $A[TA]_7TAA$  در ناحیه پیش برنده (پروموتر)، به صورت صفت اتوزومی مغلوب به ارث می رسد. تعدادی از خویشاوندان بیماران مبتلا به CN-II شناسایی شده اند که دارای ژن رمزدهی کننده طبیعی، اما اختلال  $A[TA]_7TAA$  در ناحیه پیش برنده ژن هستند. افراد هتروز یگوت از نظر ژن CN-II که دارای قسمت پیش برنده  $A[TA]_6TAA$  هستند، از لحاظ فنوتیپی طبیعی می باشند، در حالی که افراد دارای پیش برنده  $A[TA]_7TAA$ ، فنوتیپ سندرم ژیلبرت را بروز می دهند. در این خویشاوندان، افرادی که برای اختلال  $A[TA]_7TAA$  در ناحیه پیش برنده، هوموز یگوت هستند، نیز ممکن است سندرم ژیلبرت را بروز دهند. هفت جهش متفاوت تغییر دهنده کد در ژن *UGT1* در بیماران ژاپنی گزارش شده است. این جهش ها باعث بروز سندرم ژیلبرت با توارث غالب می شوند. یک بیمار ژاپنی دیگر با هیپر بیلی روبینمی غیرکنژوگه، برای یک جهش تغییر دهنده رمز<sup>۱</sup> در اگزون ۵، هوموز یگوت بود. به نظر می رسد در خانواده این زن، ابتلا به سندرم ژیلبرت، به صورت مغلوب به ارث رسیده است. جهش های تغییر دهنده رمز ایجاد کننده سندرم ژیلبرت از منطقه ای دیگر بجز مناطق خاصی از خاور دور، گزارش نشده اند.

### اختلالاتی در متابولیسم بیلی روبین که باعث هیپر بیلی روبینمی مختلط یا عمدتاً کنژوگه می شوند

در هیپر بیلی روبینمی به علت بیماری کبدی اکتسابی (مانند هپاتیت حاد، سنگ مجرای مشترک صفراوی) معمولاً غلظت سرمی بیلی روبین کنژوگه و غیرکنژوگه، هر دو افزایش می یابد. اگرچه گاهی انسداد مجاری صفراوی یا آسیب کلستاتیک سلول های کبدی ممکن است با هیپر بیلی روبینمی کنژوگه تظاهر کنند، اما براساس سطح سرمی بیلی روبین یا نسبت بیلی روبین کنژوگه و غیرکنژوگه عموماً نمی توان علل داخل و خارج کبدی را از یکدیگر افتراق

جدول ۲-۳۵۹

BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis; BSEP= bile salt excretory protein; DJS= Dubin-Johnson syndrome; Y-GT= g-glutamyltransferase; MRP2= multidrug

BRIC, benign recurrent intrahepatic cholestasis: BSEP= bile salt excretory protein, DJS= Dubin-Johnson syndrome, Y-GT= g-glutamyltransferase; MRP2= multidrug resistance-associated protein 2; OATP1A/1B= Organic anion transport proteins 1B1 and 1B3; PFIC= progressive familial intrahepatic cholestasis: ↑ increased

صفرا نقش مهمی ایفا می‌کند، اما این واقعیت که در غیاب MRP2، این رنگدانه، مقداری به داخل صفرا ترشح می‌شود، نشان می‌دهد که پروتئین‌های ناقل دیگری نیز ممکن است در این روند بطور ثانویه نقش داشته باشند، اگرچه این پروتئین‌ها هنوز شناخته نشده‌اند.

بیماران مبتلا به سندرم دوبین - جانسون همچنین در دفع ادراری کوپروپورفیرین<sup>۳</sup> نیز اختلال دارند که جنبه تشخیصی دارد. دو ایزومر کوپروپورفیرین بطور طبیعی وجود دارند، I و III. در حالت طبیعی، تقریباً ۷۵٪ از کوپروپورفیرین موجود در ادرار، از ایزومر III می‌باشد. در ادرار بیماران مبتلا به سندرم دوبین - جانسون، مقدار کوپروپورفیرین تمام ادرار طبیعی است، اما بیش از ۸۰٪ از آن را ایزومر I تشکیل می‌دهد. افراد هتروزایگوت برای این سندرم، الگوی بینابینی را نشان می‌دهند. اساس مولکولی این پدیده، نامشخص است.

**سندرم روتور<sup>۴</sup>** این اختلال خوش‌خیم و اتوزومی مغلوب، از لحاظ بالینی به سندرم دوبین - جانسون شباهت دارد (جدول ۲-۳۵۹)، اگرچه شیوع آن کمتر است. یک تفاوت فنوتیپی عمده بین این دو بیماری این است که در سندرم روتور، افزایش رنگدانه در کبد وجود ندارد و کبد در مجموع طبیعی به نظر می‌رسد. تنها اختلالی که در آزمون‌های معمول آزمایشگاهی دیده می‌شود، افزایش سطح سرمی بیلی‌روبین تام، عمدتاً به دلیل افزایش بیلی‌روبین کنژوگه است. این اختلال با ظهور بیلی‌روبین در ادرار همراه است. چندین ویژگی دیگر، سندرم روتور را از سندرم دوبین - جانسون افتراق می‌دهند. در سندرم روتور معمولاً کیسه صفرا در کله‌سیستوگرافی خوراکی قابل مشاهده است، برخلاف سندرم دوبین - جانسون که بطور تیپیک، کیسه صفرا دیده نمی‌شود. الگوی کوپروپورفیرین ادرار نیز متفاوت است. الگوی سندرم روتور مشابه تعداد زیادی از اختلالات اکتسابی کارکرد کبدی است. در این اختلالات، کوپروپورفیرین I، که ایزومر عمده در صفرا است، از سلول‌های کبدی به جریان خون برمی‌گردد و به ادرار وارد می‌شود. بنابراین، برخلاف سندرم دوبین - جانسون

لبولی می‌باشد. در نتیجه، بافت کبد ممکن است در ظاهر سیاه به نظر برسد. تصور می‌شود این رنگدانه از متابولیت‌های اپی‌نفرین مشتق شده باشد که بطور طبیعی ترشح نمی‌شوند. این رنگدانه ممکن است طی حملات هیپاتیت ویروسی ناپدید شده، تنها پس از بهبود بیماری به آهستگی تجمع یابند.

ترشح تعدادی از ترکیبات آنیونی نیز در سندرم دوبین - جانسون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. انواع مختلف مواد حاجب صنعتی کله‌سیستوگرافی و سولفوبروموفتالئین (برم سولفالتئین<sup>۱</sup>، BSP) که قبلاً در آزمون کارکرد کبدی از آن استفاده می‌شد، از این گروه ترکیبات هستند. در این آزمون، سرعت ناپدید شدن BSP از پلاسما پس از تزریق یکجای داخل وریدی اندازه‌گیری می‌شود. BSP در سلول‌های کبدی با گلوکاتینون، کنژوگه می‌شود و ترکیب حاصله، به سرعت به کانالیکول‌های صفراوی به طور طبیعی ترشح می‌شود. در افراد مبتلا به سندرم دوبین - جانسون، غلظت پلاسمایی BSP، ۹۰ دقیقه پس از تزریق، به علت برگشت BSP کنژوگه از سلول‌های کبدی به جریان خون، بطور مشخص افزایش می‌یابد. رنگ‌هایی مانند ایندوسیاینین سبز (ICG) که به وسیله سلول‌های کبدی برداشت شده، بدون متابولیسم به صفرا ترشح می‌شوند، این پدیده برگشت را نشان نمی‌دهند. بررسی انفوزیون مداوم BSP نشان می‌دهد که  $t_{max}$  برای ترشح صفراوی کاهش یافته است. دفع اسیدهای صفراوی (شامل برداشت کبدی و ترشح به صفرا) در سندرم دوبین - جانسون طبیعی است. غلظت اسیدهای صفراوی در سرم و صفرا در این بیماران طبیعی است و این بیماران دچار خارش نمی‌شوند.

با مقایسه این شواهد با یافته‌های بدست آمده از بررسی بعضی گونه‌های جهش یافته موش‌های  $rat$  مشخص شده است که نقص انتخابی در ترشح بیلی‌روبین کنژوگه و بعضی انواع ترکیبات آلی (ولی نه اسیدهای صفراوی) به صفرا، که ویژگی سندرم دوبین - جانسون می‌باشد، به علت نقص در بروز MRP2 به وجود می‌آید. MRP2 یک مولکول ناقل وابسته به ATP در غشای کانالیکولار است. چندین جهش متفاوت در ژن MRP2، فنوتیپ دوبین - جانسون را ایجاد می‌کند که با الگوی توارث اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد. اگرچه بدون شک MRP2 در ترشح بیلی‌روبین کنژوگه به

1- Bromsulphalein

2- time to maximum plasma concentration

3- coproporphyrin

4- Rotor syndrome

پایانی نمی‌شود. با این حال، حملات یرقان و خارش ممکن است طولانی‌مدت و ناتوان‌کننده باشند و پیوند کبد برای بهبود علایم شدید و مقاوم در بعضی بیماران انجام شده است. درمان طی حملات کلستاز، علامتی بوده، هیچ درمان اختصاصی برای پیشگیری از بروز حملات یا کوتاه کردن مدت آنها وجود ندارد.

یک ژن به نام *FIC1* اخیراً به عنوان ژن جهش یافته در افراد مبتلا به BRIC یافت شده است. عجیب اینکه این ژن در روده کوچک به مقدار زیادی تظاهر می‌کند اما در کبد، تنها به مقدار کمی تظاهر می‌کند. پروتئین کد شده توسط ژن *FIC1* با پروتئین‌هایی که در ترشح ترکیبات مختلف به صفرا دخالت دارند، شباهت اندکی دارد. به نظر می‌رسد این پروتئین، بیشتر به اعضای خانواده *ATPase* نوع P شباهت داشته باشد که آمینو فسفولیپیدها را از سطح خارجی غشای انواع سلول‌ها به داخل سلول منتقل می‌کنند. ارتباط با پاتوفیزیولوژی این بیماری نامشخص است. نوع دیگری از BRIC که از نظر فنوتیپی همانند نوع اول است و BRIC نوع ۲ نامیده می‌شود به علت جهش در پروتئین دفع‌کننده نمک صفراوی (BSEP) به وجود می‌آید. این پروتئین در کلستاز درون‌کبدی خانوادگی پیش‌رونده نوع ۲ دچار نقص است (جدول ۲-۳۵۹). مشخص نیست چگونه بعضی جهش‌ها در این پروتئین، منجر به بروز فنوتیپ BRIC اپی‌زودی می‌شوند.

## کلستاز درون‌کبدی پیش‌رونده خانوادگی<sup>۲</sup>

(**FIC**) این نام برای سه سندرم که از لحاظ فنوتیپی مشابه هستند، به کار می‌رود (جدول ۲-۳۵۹). *FIC* پیش‌رونده تیپ ۱ (بیماری Byler) در اوایل شیرخوارگی به صورت کلستاز بروز می‌کند و ممکن است در ابتداء، حمله‌ای (اپیزودیک) باشد. اما این بیماری برخلاف BRIC، طی دوره کودکی به سمت بروز سوء تغذیه، عقب‌ماندگی رشد، و بیماری کبدی مرحله پایانی پیشرفت می‌کند. این اختلال نیز نتیجه جهش در ژن *FIC1* می‌باشد. ارتباط کارکردی پروتئین *FIC1* با بیماری‌زایی کلستاز در این اختلال ناشناخته است. دو نوع پیش‌رونده دیگر از *FIC* (تیپ ۲ و ۳) نیز توصیف شده‌اند. تیپ ۲ با جهش در

که مقدار دفع ادراری این ماده طبیعی است، در سندرم روتور مقدار کوپروپورفیرین تام ادرار به شدت افزایش می‌یابد. در سندرم روتور با اینکه مقدار کوپروپورفیرین I در ادرار افزایش یافته اما معمولاً کمتر از ۷۰ درصد از مقدار تام را به خود اختصاص می‌دهد، در حالی که در سندرم دویین - جانسون، ۸۰ درصد یا بیشتر از مقدار تام را تشکیل می‌دهد. این دو اختلال را با الگوی دفع BSP می‌توان از هم افتراق داد. اگرچه در سندرم روتور، پاکسازی BSP از پلاسما با تأخیر انجام می‌شود اما برگشت BSP کونژوگ به جریان خون، چنانکه در سندرم دویین - جانسون مشاهده می‌شود، در این سندرم دیده نمی‌شود. تحلیل حرکت‌شناسی انفوزیون BSP نشان می‌دهد که در ذخیره‌سازی این ترکیب داخل سلول‌های کبدی، اختلال وجود دارد. این امر مستقیماً نشان داده نشده. در مطالعات اخیر نشان داده شده است که اساس مولکولی سندرم روتور، کمبود همزمان ناقل‌های غشای پلاسمایی OATP1B1 و OATP1B3 می‌باشد. این کمبود موجب کاهش بازجذب بیلی‌روبین کونژوگ‌ای می‌شود که توسط MRP3 به خارج از سلول و به گردش پورتال پمپ شده است (شکل ۱-۳۵۹).

## کلستاز درون‌کبدی راجعه خوش‌خیم<sup>۱</sup>

(**BRIC**) این اختلال نادر با حملات راجعه خارش و یرقان مشخص می‌شود. حملات تبییک بیماری با حالت رنجوری و افزایش سطح آمینوترانسفرازهای سرمی شروع می‌شود و متعاقب آن، آلكالان فسفاتاز و بیلی‌روبین کونژوگ افزایش یافته و به سرعت یرقان و خارش بروز می‌کنند. حملات اول یا دوم ممکن است به اشتباه، به عنوان هپاتیت ویروسی حاد تشخیص داده شوند. حملات کلستاز که ممکن است در کودکی یا بزرگسالی آغاز شوند، به مدت چندین هفته تا چندماه ممکن است بطول بیانجامند و در آخر، بهبودی کامل از لحاظ بالینی و بیوشیمیایی دیده می‌شود. فاصله بین حملات ممکن است از چندین ماه تا چند سال بطول بیانجامد. در فاصله بین حملات، معاینه فیزیکی، سطح سرمی اسیدهای صفراوی، بیلی‌روبین، ترانس آمینازها و آلكالان فسفاتاز طبیعی است. این اختلال خانوادگی بوده و به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد. این بیماری خوش‌خیم بوده و منجر به سیروز یا بیماری کبدی مرحله

1- Benign Recurrent Intrahepatic cholestasis

2- Progressive Familial Intrahepatic cholestasis

بیماری کبدی مزمن سریعاً پیشرونده همراه با سیروز و حتی کارسینوم سلول کبدی (که در انواع منتقله از راه خون [HBV، HDV، و HCV] شایع می‌باشند)، از سوی دیگر، متغیراند.

### ویروس‌شناسی و سبب‌شناسی

**هپاتیت A** ویروس هپاتیت A یک ویروس RNA دار غیر یوشش‌دار ۲۷ نانومتری مقاوم در برابر گرما، اسید، و اتر، از جنس هپاتوویروس از خانواده پیکورناویروس می‌باشد (شکل ۱-۳۶۰). ویرون آن حاوی چهار پلی‌پپتید کاپسیدی، به نام‌های VP1 تا VP4 می‌باشد که در اثر شکافت پس از ترجمه‌ای فرآورده پلی‌پروتئینی یک ژنوم ۷۵۰۰ نوکلئوتیدی ایجاد می‌شود. غیرفعال کردن ویروس از طریق جوشاندن به مدت ۱ دقیقه، از طریق تماس با فرمالدئید و کلر، یا از طریق تاباندن پرتو فرابنفش، قابل تحقق است. علیرغم وجود تنوع ۲۰ درصدی در توالی نوکلئوتیدی در میان نمونه‌های مختلف HAV و شناخت ۴ ژنوتیپ که انسان را مبتلا می‌کند، همه سوش‌های این ویروس از نظر ایمونولوژیک غیرقابل تمایز بوده و به یک سروتیپ تعلق دارند. دوره نهفتگی هپاتیت A حدوداً ۴ هفته است. همانندسازی آن منحصرأ در کبد انجام می‌شود، اما این ویروس در اواخر دوره نهفتگی<sup>۱</sup> و در خلال مرحله حاد ناخوشی قبل از بروز زردی در فاز قبل از علامت‌دار شدن بیماری، در کبد، صفرا، مدفوع، و خون وجود دارد. علیرغم باقی‌ماندن ویروس در کبد، به محض آشکار شدن زردی، ریزش ویروس در مدفوع، ویرمی، و قابلیت عفونت‌زایی به سرعت کاهش می‌یابند. HAV را می‌توان در محیط آزمایشگاه کشت داد.

آنتی‌بادی‌های ضد HAV (anti-HAV) را می‌توان در خلال ناخوشی حاد هنگامی که فعالیت آمینوترانسفراز سرمی بالا رفته و ریزش مدفوعی HAV هنوز ادامه دارد، ردیابی نمود. این پاسخ زودرس آنتی‌بادی عمدتاً از رده IgM بوده و چند ماه (حدود ۳ ماه و به ندرت ۶ تا ۱۲ ماه) ادامه می‌یابد. با این وجود، در خلال دوره نقاهت، آنتی- HAV از رده IgG این آنتی‌بادی غالب می‌شود (شکل ۲-۳۶۰). بنابراین، هپاتیت A از طریق نشان دادن آنتی- HAV از رده IgM در خلال ناخوشی حاد تشخیص داده می‌شود. به دنبال

پروتئینی به نام خواهر P- گلیکوپروتئین<sup>۱</sup> که انتقال‌دهنده اصلی اسیدهای صفراوی در غشای کانالیکول‌های صفراوی است، مرتبط می‌باشد. نام دیگر این پروتئین، پروتئین دفع‌کننده نمک صفراوی (BSEP) است. همانطور که پیش از این گفته شد، بعضی از جهش‌ها در این پروتئین موجب ظهور فنوتیپ BRIC ی نوع ۲ (و نه FIC ی پیشرونده نوع ۱) می‌شوند. تیپ ۳ با جهش در MDR3 در ارتباط است که فعالیت آن برای ترشح طبیعی فسفولیپیدها به کانالیکول‌های صفراوی الزامی است. اگرچه هر سه تیپ پیشرونده FIC دارای فنوتیپ بالینی مشابه هستند، اما تنها در تیپ ۳، سطح سرمی بالای GGT (گاما- گلو تامیل ترانسفراز) دیده می‌شود. در مقابل، در موارد علامت‌دار BRIC و FIC پیشرونده تیپ ۱ و ۲، فعالیت این آنزیم طبیعی است یا به طور خفیفی افزایش یافته است.

## هپاتیت حاد ویروسی

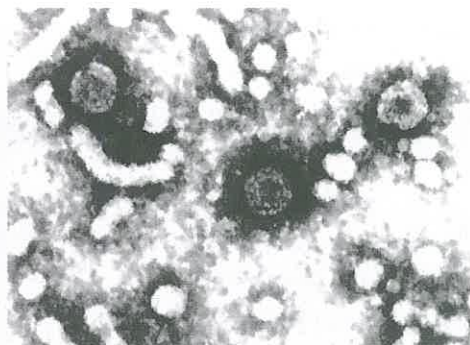
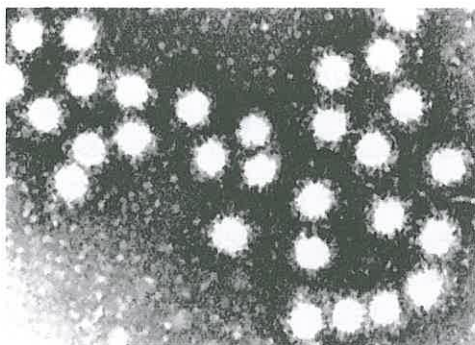
۳۶۰

Jules L. Dienstag

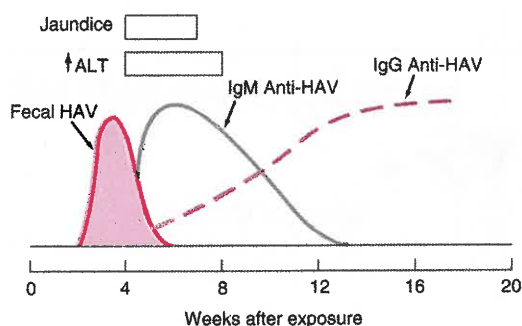
هپاتیت حاد ویروسی یک عفونت سیستمیک است که عمدتاً کبد را مبتلا می‌سازد. تقریباً همه موارد هپاتیت حاد ویروسی توسط یکی از پنج عامل ویروسی زیر ایجاد می‌شوند: ویروس هپاتیت A (HAV)، ویروس هپاتیت B (HBV)، ویروس هپاتیت C (HCV)، عامل دلتای مرتبط با HBV یا ویروس هپاتیت D (HDV) و ویروس هپاتیت E (HEV). همه این ویروس‌های هپاتیت انسانی ویروس‌های RNA دار هستند، به جز هپاتیت B که یک ویروس DNA دار است. هرچند این عوامل را می‌توان از روی ویژگیهای مولکولی و آنتی‌ژن‌شان از یکدیگر افتراق داد، اما همه انواع ویروس‌های هپاتیت، ناخوشی‌های مشابهی از نظر بالینی ایجاد می‌نمایند. این ناخوشی‌ها از عفونت‌های بدون نشانه و غیر آشکار تا عفونت‌های حاد برق‌آسا و کشنده مشترک در همه انواع، از یک سو، تا عفونت‌های تحت بالینی پایدار تا

1- sister of P- glycoprotein

2- incubation



**شکل ۱-۳۶۰** تصاویر گرفته شده با میکروسکوپ الکترونی از ذرات ویروسی هپاتیت A و سرم بیمار مبتلا به هپاتیت B. سمت چپ: ذرات ۲۷ نانومتری ویروس هپاتیت A که از مدفوع یک بیمار مبتلا به عفونت حاد با ویروس هپاتیت A تخلیص شده و توسط آنتی‌بادی هپاتیت A تجمع یافته‌اند. سمت راست: عکس گرفته شده با میکروسکوپ الکترونی از سرم تغلیظ شده به دست آمده از یک بیمار مبتلا به عفونت هپاتیت B، که ویروئین‌های ۴۲ نانومتری، اشکال لوله‌ای، و ذرات کروی ۲۲ نانومتری آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B را نشان می‌دهد.  $\times 132,000$ . (هپاتیت D شبیه به ویروئین‌های ۴۲ نانومتری هپاتیت B است اما کوچکتر بوده، اندازه آن ۳۵ تا ۳۷nm است؛ ویروس هپاتیت E شبیه ویروس هپاتیت A است اما مختصری بزرگتر بوده، اندازه‌اش ۳۲ تا ۳۴nm است؛ ویروس هپاتیت C به صورت ذرات ۵۵ نانومتری دیده می‌شود).

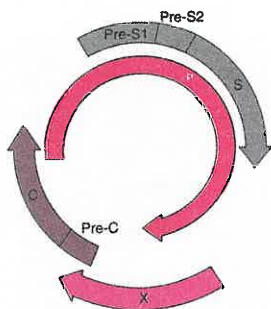


**شکل ۲-۳۶۰** طرح ویژگی‌های تیپیک بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت ویروسی A: ALT، آلانین آمینوترانسفراز.

خرما، سنجاب زمینی و درختی، و اردک پکن را آلوده می‌سازند و این گونه‌ها با بیشترین دقت توصیف شده‌اند. همه آنها، همانند HBV، همان سه شکل ریخت‌شناختی متمایز را داشته، اجزائی همتای آنتی‌ژن‌های ویروسی پوششی و نوکلئوکاپسیدی HBV را دارند، در درون کبد همانندسازی کرده اما در محل‌های برون‌کبدی وجود دارند، حاوی DNA پلیمرز درون‌زاد مختص خود می‌باشند، ژنوم‌هایی دارند که در بعضی مناطق، دورشته‌ای و در بعضی مناطق، تک‌رشته‌ای است، با بروز هپاتیت حاد و مزمن و کارسینوم سلول کبدی

ناخوشی حاد، آنتی-HAV از رده IgG بطور نامحدود قابل‌ردیابی باقی می‌ماند، و بیماری‌رانی که آنتی-HAV سرمی دارند در برابر عفونت مجدد ایمن هستند. در واقع، فعالیت آنتی‌بادی خنثی‌کننده، موازی با پیدایش آنتی-HAV ظاهر می‌شود، و آنتی-HAV از رده IgG (موجود در ایمونوگلوبولین) مسئول محافظت فرد در برابر عفونت HAV می‌باشد.

**هپاتیت B** ویروس هپاتیت B یک ویروس DNA دار با ساختار ژنومی فوق‌العاده متراکم است؛ DNA ویروس هپاتیت B، علیرغم اندازه کوچک، حلقوی، و ۳۲۰۰ جفت بازی آن، چهار مجموعه از فرآورده‌های ویروسی را رم‌دهی نموده و ساختاری پیچیده و چند ذره‌ای دارد. HBV صرفه جویی ژنومی خود را از طریق اتکا بر یک راهبرد مؤثر متشکل از رم‌دهی پروتئین‌ها از روی چهار ژن همپوشان C، P، X، S، (شکل ۳-۳۶۰) - آن‌گونه که در ذیل به تفصیل شرح داده می‌شود - به دست می‌آورد. HBV، که روزگاری تصور می‌شد در میان ویروس‌ها، منحصر به فرد است، امروزه به عنوان یکی از اعضای خانواده ویروس‌های حیوانی، هپادناویروس‌ها (ویروس‌های DNA دار هپاتوتروپیک)، شناخته می‌شود و به عنوان هپادناویروس نوع ۱ رده‌بندی می‌گردد. ویروس‌های مشابهی گونه‌های خاصی از موش



**شکل ۳-۳۶۰ ساختار ژنومی متراکم HBV.** این ساختار، همراه با ژن‌های همپوشان، به آن اجازه می‌دهد تا پروتئین‌های متعددی را رمزدهی کند. ژن S، پروتئین "اصلی" پوشش، یعنی HBsAg، را کد می‌کند. پره S1 و پره S2، در بالا دست S، با S ترکیب شده و دو پروتئین بزرگتر را کد می‌کنند: پروتئین "میانی"، که فرآورده پره S2 + S است، و دیگری پروتئین "بزرگ"، که فرآورده پره S1 + S2 است. بزرگترین ژن، یعنی P، DNA پلیمراز را رمزدهی می‌کند. ژن C دو پروتئین نوکلئوکاپسیدی را رمزدهی می‌کند: HBcAg، که یک پروتئین محلول ترشح شده است (شروع از ناحیه پره-C ژن)، و HBsAg، که یک پروتئین درون سلولی مرکزی است (شروع پس از پره-C). ژن X رمزکننده HBxAg می‌باشد، که می‌تواند نسخه‌برداری ژن‌های سلولی و ویروسی را فعال نماید؛ اهمیت بالینی آن شناخته نشده است، اما ممکن است با اتصال به p53 در سرطان‌زایی ویروس نقش داشته باشد.

HBsAg مشترک است، وجود دارد که آنتی‌ژن *a* نامیده می‌شود. به علاوه، HBsAg ممکن است یکی از چند آنتی‌ژن اختصاصی برای زیرنوع ۲، یعنی *d* یا *y*، *w* یا *s*، و نیز سایر حالات اختصاصی که اخیراً توصیف شده‌اند، داشته باشد. ایزوله‌های HBV در یکی از حداقل ۸ زیرنوع و ۱۰ ژنوتیپ (A تا J) قرار می‌گیرند. توزیع جغرافیایی ژنوتیپ‌ها و زیرنوع‌ها متفاوت است؛ ژنوتیپ‌های A (متناظر با زیرنوع *adw*) و D (*ayw*) در ایالات متحده و اروپا رایج‌تراند، در حالی که ژنوتیپ‌های B (*adr*) و C در آسیا رایج‌تراند. سیر بالینی و فرجام آن ارتباطی با زیرنوع ندارد، اما گزارش‌های مقدماتی حاکی از آن است که ژنوتیپ B نسبت به ژنوتیپ C یا D، با بیماری کبدی بطئی‌تر و سیروز و احتمال بروز کمتر یا با تأخیر تر کارسینوم سلول کبدی همراه است. به نظر می‌رسد

مرتبط می‌باشند، و از یک راهبرد همانندسازی استفاده می‌کنند که در میان ویروس‌های DNA دار منحصر به فرد بوده اما تیپیک رتروویروس‌ها می‌باشد. هپادانویروس‌ها، به جای همانندسازی مستقیم DNA از یک قالب DNA، متکی بر نسخه‌برداری معکوس (اجرا شده توسط DNA پلیمراز) یک رشته DNA منفی (minus-strand DNA) از روی یک RNA حد واسط "پیش‌ژنومی" می‌باشند. سپس رشته DNA مثبت (plus-strand DNA)<sup>۱</sup> توسط DNA پلیمراز وابسته به DNA و از روی رشته DNA منفی، نسخه‌برداری می‌شود و در هسته هپاتوسیت توسط پیوندهای کووالانسی به یک DNA ی حلقوی بسته تبدیل می‌شود. این DNA به عنوان قالبی برای RNA پیامبر و RNA ی پیش‌ژنومی عمل می‌کند. پروتئین‌های ویروسی توسط RNA پیش‌ژنومی ترجمه می‌شوند، و این پروتئین‌ها و ژنوم به صورت ویروئین‌هایی بسته بندی شده، از هپاتوسیت ترشح می‌شوند. هرچند کشت HBV در محیط آزمایشگاه (به معنای متعارف آن) از مواد بالینی دشوار است، اما توانسته‌اند چندین رده سلولی را با DNA ویروس هپاتیت B آلوده نمایند. این قبیل سلول‌های آلوده شده (transfected cells) به همانندسازی ویروس دست‌نخورده و پروتئین‌های سازنده آن در محیط آزمایشگاه کمک می‌کنند.

**پروتئین‌ها و ذرات ویروسی از سه شکل خاص HBV (جدول ۱-۳۶۰)،** پرشمارترین آنها ذرات ۲۲ نانومتری می‌باشند، که به صورت اشکال کروی یا فیلامان‌های طویل ظاهر می‌شوند؛ این ذرات از نظر آنتی‌ژنی، قابل افتراق از پروتئین سطح بیرونی یا پروتئین پوششی HBV نمی‌باشند و گمان می‌رود مازاد پروتئین پوششی ویروس باشند. ذرات کروی ۴۲ نانومتری بزرگ دوپوسته‌ای، که ویروئین کامل هپاتیت B هستند (شکل ۱-۳۶۰)، تعدادشان در سرم ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ مرتبه بیشتر از اشکال کروی و لوله‌ای می‌باشد. پروتئین پوششی بروز یافته بر روی سطح بیرونی ویروئین و بر روی ساختارهای کوچکتر کروی و لوله‌ای، آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg)<sup>۲</sup> نامیده می‌شود. غلظت HBsAg و ذرات ویروسی در خون ممکن است به ترتیب به  $500 \mu\text{g/mL}$  و ۱۰ تریلیون ذره در هر میلی‌لیتر بالغ شود. پروتئین پوششی، یعنی HBsAg، فرآورده ژن S ویروس هپاتیت B می‌باشد. یک آنتی‌ژن مشترک واکنشگر گروهی، که در همه انواع

۱- در کتابهای جدید میکروبی‌شناسی، به جای plus و minus از اصطلاحات nonsense و sense استفاده می‌شود - م.

2- hepatitis B surface antigen

3- subtype

نامگذاری و ویژگیهای ویروس های هیاتیت						
ملاحظات	آنتی بادی ها	آنتی ژن (ها)	رده بندی	ژنوم *	ریخت شناسی	دازه و نوع هیاتیت
ریزش مفلوخی (زردی) تشخیص: آنتی - HAV از نوع IgM عفونت قلی: آنتی - HAV از نوع IgG	HAV - آنتی	HAV	هیادو ویروس	۷/۵Kb RNA + ss, cs	بیست وجهی غیر پوششدار	۲۷ nm HAV
سرایت از طریق خون، حالت بافل تشخیص حاد: HBsAg، آنتی - HBc از نوع IgM تشخیص مزمن: آنتی - HBc از نوع IgG، HBsAg تشاگرهای همانندسازی: HBV DNA، HBsAg، HBV DNA	HBs - آنتی HBc - آنتی HBe - آنتی	HBsAg HBcAg HBeAg	هیادو ویروس	۷/۷Kb DNA ss/ds	ویسرون دو سته ای (سطح و مرکزی) کروی	۴۲ nm HBV
در کبد، لنفوسیت ها، سایر ارگان ها نوکلئوکایسید حاوی DNA و سلیمراز: در هسته هیاتوسیت ها وجود دارد: HBcAg در گردش خون وجود ندارد: HBeAg (محلول، غیر دره ای) و HBV DNA که در گردش خون وجود دارند - با عفونت زایی و وجود ویروس های کامل همستگی دارند.	HBc - آنتی HBe - آنتی	HBsAg HBeAg			نوکلئوکایسید مرکزی	۲۷ nm
HBsAg در بیش از ۹۵٪ از مبتلایان به هیاتیت B حاد قابل ردیابی می باشد: در سرم، مایعات بدن، سیتوپلاسم هیاتوسیت ها باقی می شود: آنتی - HBs به دنبال عفونت بدیاد می شود - آنتی بادی محافظت کننده	HBs - آنتی	HBsAg			کروی و رشته ای؛ نمایاگر مایه ماده پوشش و ویروسی است.	۲۲ nm

نامگذاری و ویژگیهای ویروس های هیپاتیت (ادامه)					
جدول ۳۶۰-۱	نوع هیپاتیت	دوره ویروسی	ریخت شناسی	ژنوم*	رده بندی
	HCV	حداکثر ۵۰-۸۰ nm	پوشدار	RNA ۹/۴Kb + ss، حطی	HCV C100-3 C33c C22-3 NSS
					سرایت از طریق خون، سابقاً هیپاتیت غیر A غیر B نامیده می شد.
					تشخیص حاد: آنتی - HCV، C22-3، C33c و C33c
					تشخیص مزمن: آنتی - HCV، C22-3، C33c
					C100-3، و C100-3، HCV RNA؛ محل آن در سیتوپلازم
					هیپاتوسیت ها
	HDV	۲۵-۳۷ nm	دوره درگه پوشدار با پوشش HBsAg و HBsAg	RNA ۱/۷ Kb - ss، حطی	HBsAg آنتی ژن HDV
			هسته HDV	اقماری گیاهی	(genus Deltavirus)
					تشخیص: آنتی - HDV RNA، HDV، HDV
					عفونت همزمان HBV/HDV آنتی HBc از نوع IgM و آنتی - HDV
					عفونت سوزانده HDV: آنتی HBc از نوع IgG و آنتی - HDV
	HEV	۳۲-۳۴ nm	بسیستوچی غیر پوشدار	RNA ۷/۶ Kb + ss، حطی	HEV آنتی ژن HEV
					عامل هیپاتیت منتقله از راه دهانی؛ در ایالات متحده نامر است؛ در آسیا، کشورهای مدیترانه ای، آمریکای مرکزی وجود دارد.
					تشخیص: آنتی - HEV از نوع IgM/IgG (استیج های مربوطه در حال حاضر موجود نیستند)؛ ویروس در مدفوع، صفرا، سیتوپلازم هیپاتوسیت ها وجود دارد.

\* ss، تک رشته ای؛ ss(ds)، قسمتی تک رشته ای، قسمتی دورشته ای؛ -، با رشته منفی؛ +، با رشته مثبت

یک پپتید علامت‌دهنده<sup>۶</sup> دارد که آن را به شبکه آندوپلاسمی صاف متصل نموده و منجر به ترشح آن به گردش خون می‌گردد. اگر ترجمه از ناحیه مرکزی شروع شود، HBcAg فرآورده پروتئینی مربوطه خواهد بود؛ این آنتی‌ژن هیچ‌گونه پپتید علامت‌دهنده‌ای ندارد، ترشح نمی‌شود، اما سرهم‌بندی شده و ذرات نوکلئوکاپسیدی را تشکیل می‌دهد که به RNA متصل شده و در ساختمان آن گنجانده می‌شوند و، در نهایت، DNA ویروس هپاتیت B را در برمی‌گیرد. DNA پلیمراز نیز در درون مرکز نوکلئوکاپسیدی بسته‌بندی می‌شود، آنزیمی که همانندسازی و ترمیم DNA ویروس هپاتیت B را هدایت می‌کند. هنگامی که بسته‌بندی در درون پروتئین‌ها کامل گردید، تولید رشته مثبت نا کامل متوقف می‌شود و این امر، علت اصلی بروز شکاف تک رشته‌ای (single-strand gap) و بروز تفاوت در اندازه این شکاف می‌باشد. ذرات HBcAg در هپاتوسیت باقی می‌مانند، جایی که به سهولت از طریق رنگ‌آمیزی ایمنی - بافتی - شیمیایی ردیابی می‌شوند، و پس از پیچیده‌شدن در پوششی از HBsAg از سلول خارج می‌شوند. بنابراین، ذرات مرکزی برهنه در سرم گردش نمی‌کنند. پروتئین نوکلئوکاپسیدی ترشح شده، یعنی HBeAg، یک نشانگر کیفی راحت، و به سهولت قابل ردیابی، برای همانندسازی و عفونت‌زایی نسبی HBV در اختیار می‌نهد.

عفونت‌زایی بالا و وجود ویروین‌های هپاتیت B (و DNA ویروس هپاتیت B قابل شناسایی، قسمت‌های بعدی را ببینید) در سرم HBsAg مثبت حاوی HBeAg، محتمل‌تر از سرم HBeAg منفی یا آنتی - HBe مثبت می‌باشد. مثلاً، مادران HBsAg مثبت که HBeAg مثبت هستند تقریباً همیشه (> ۹۰ درصد) عفونت هپاتیت B را به فرزندانشان انتقال می‌دهند، در حالی که مادران HBsAg مثبت همراه با آنتی - HBe به ندرت (۱۰ تا ۱۵ درصد) فرزندانشان را دچار عفونت می‌سازند.

در اوایل سیر هپاتیت B حاد، HBeAg به‌طور گذرا پدیدار می‌شود؛ ناپدیدشدن آن ممکن است پیش‌آهنگ بهبود بالینی و برطرف‌شدن عفونت باشد. باقی‌ماندن HBeAg در سرم تا بعد از ۳ ماه نخست عفونت حاد ممکن

احتمال پاک شدن ویرومی و تبدیل سرمی<sup>۱</sup> HBsAg و HBeAg در سرم بیماران دارای ژنوتیپ A بیشتر است (چه به صورت خودبه‌خودی و چه در پاسخ به درمان ضد ویروسی). به علاوه جهش‌های "پیش مرکزی" (Precore) در برخی ژنوتیپ‌ها بیشتر بروز می‌کنند (به ادامه بحث نگاه کنید).

بالادست ژن S، ژن‌های پره - S قرار دارند (شکل ۳-۳۶۰)، که فرآورده‌های ژن پره - S، شامل گیرنده‌های واقع بر سطح HBV برای آلبومین سرمی پلیمریزه انسانی و برای پروتئین‌های غشای هپاتوسیتی، را رمزدهی می‌کنند. ناحیه پره - S در واقع متشکل از پره - S1 و پره - S2 می‌باشد. بر حسب محل شروع ترجمه، سه فرآورده بالقوه از ژن HBsAg ساخته می‌شوند. فرآورده پروتئینی ژن S عبارت است از HBsAg (پروتئین اصلی<sup>۲</sup>)، فرآورده ناحیه<sup>۳</sup> S به علاوه ناحیه پره - S2 مجاور آن، پروتئین میانی<sup>۳</sup> می‌باشد، و فرآورده نواحی پره - S1 به علاوه پره - S2 به علاوه S، پروتئین بزرگ<sup>۴</sup> می‌باشد. در مقایسه با ذرات کروی و لوله‌ای کوچکتر HBV، ویروین‌های کامل ۴۲ نانومتری، غنی از پروتئین‌های بزرگ می‌باشند. هم پروتئین‌های پره - S و هم آنتی‌بادی‌های متناظر با آنها را می‌توان در خلال عفونت HBV ردیابی نمود، و به نظر می‌رسد که دوره زمانی آنتی‌ژمی پره - S همزمان با پیدایش سایر نشانگرهای همانندسازی ویروس می‌باشد، که این مطلب در ذیل به تفصیل شرح داده شده است. با این حال، بخش pre-S اهمیت بالینی زیادی ندارد و جزو تست‌های سرولوژی روتین محسوب نمی‌شود.

ویروین دست نخورده ۴۲ نانومتری حاوی مرکز نوکلئوکاپسیدی ۲۷ نانومتری است. پروتئین‌های نوکلئوکاپسیدی توسط ژن C رمزدهی می‌شوند. آنتی‌ژن بروز یافته بر روی سطح این مرکز نوکلئوکاپسیدی، آنتی‌ژن مرکزی هپاتیت B (HBcAg)<sup>۵</sup> نامیده می‌شود، و آنتی‌بادی متناظر با آن آنتی - HBe می‌باشد. آنتی‌ژن سوم HBV، آنتی‌ژن e هپاتیت B (HBeAg) می‌باشد، که یک پروتئین نوکلئوکاپسیدی محلول غیر ذره‌ای است که از نظر ایمونولوژیک متمایز از HBcAg دست نخورده بوده اما فرآورده همان ژن C می‌باشد. ژن C دو کدون آغازگر دارد، یک ناحیه پیش‌مرکزی (precore) و یک ناحیه مرکزی (شکل ۳-۳۶۰). در صورتی که ترجمه در ناحیه پیش‌مرکزی آغاز شود، فرآورده پروتئینی مربوطه HBeAg خواهد بود، که

1- Seroconversion

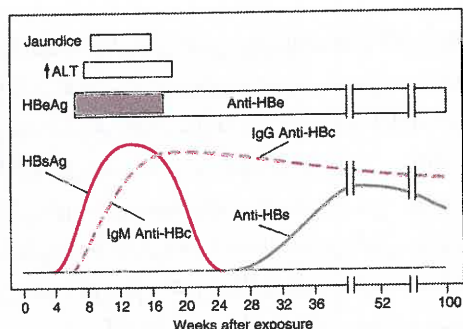
2- major protein

3- middle protein

4- large protein

5- hepatitis B core antigen

6- signal peptide



**شکل ۴-۳۶۰** طرح ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی تیپیک هپاتیت ویروسی حاد از نوع B، ALT، آلانین آمینوترانسفراز.

آمینوترانسفراز سرمی و نشانه های بالینی بوده و در خلال کل مرحله بروز زردی یا علامتدار هپاتیت B حاد و فراتر از آن قابل ردیابی باقی می ماند. در موارد تیپیک، HBsAg، ۱ تا ۲ ماه پس از شروع زردی غیر قابل شناسایی می شود و به ندرت فراتر از ۶ ماه باقی می ماند. پس از ناپدید شدن HBsAg، آنتی بادی علیه HBsAg (آنتی-HBs) در سرم قابل شناسایی می شود و پس از آن برای همیشه قابل شناسایی باقی می ماند. از آنجایی که HBeAg در داخل سلول است و در صورت وجود در سرم، در درون یک پوشش از جنس HBsAg محصور شده است، هسته های برهنه (عاری از پوشش) وارد سرم نمی شوند و بنابراین، HBeAg به طور معمول در سرم مبتلایان به عفونت HBV قابل ردیابی نمی باشد. از سوی دیگر، آنتی-HBs به سهولت در سرم قابل آشکارسازی است، که طی ۱ تا ۲ هفته نخست پس از پیدایش HBsAg، و چند هفته تا چند ماه قبل از بروز سطوح قابل ردیابی آنتی-HBs ظاهر می شود. از آنجایی که زمان پیدایش آنتی-HBs به دنبال عفونت HBV متغیر است، گهگاه یک شکاف چند هفته ای یا طولانی تر ممکن است بین ناپدید شدن HBsAg و پیدایش آنتی-HBs پدید آید. در خلال این دوره "شکاف" یا "پنجره"، وجود آنتی-HBs ممکن است تنها نشانه سرولوژیک عفونت جاری یا اخیر HBV باشد، و خون حاوی آنتی-HBs در غیاب HBsAg و آنتی-HBs در پیدایش هپاتیت B مرتبط با انتقال خون دخیل دانسته شده است. با این وجود، تا حدی به این علت که

است پیش بینی کننده پیدایش عفونت مزمن باشد، و وجود HBeAg در خلال هپاتیت B مزمن با ادامه همانندسازی ویروس، عفونت زایی، و بروز آسیب التهابی کبد مرتبط می باشد. (به استثنای اولین دهه ها بعد از اکتساب عفونت HBV از طریق پری ناتال؛ مراجعه به مبحث ذیل).

سومین ژن از ژن های HBV بزرگترین آنهاست، یعنی ژن P (شکل ۳-۳۶۰)، که DNA پلیمراز را رمزدهی می کند. همان گونه که در بالا ذکر شد، این آنزیم هم فعالیت DNA پلیمرازی وابسته به DNA و هم فعالیت ترانس کریپتاز معکوس وابسته به RNA را دارد. ژن چهارم، X، یک پروتئین کوچک غیر ذره ای را رمزدهی می کند. HBxAg ثابت شده قادر به فعال کردن مقاطع نسخه برداری از ژن های ویروسی و سلولی - هردو - می باشد (شکل ۳-۳۶۰). در سیتوپلاسم، HBxAg بر رهاسازی کلسیم (احتمالاً از میتوکندری) اثر می گذارد، که مسیرهای انتقال پیام را فعال کرده و باعث تحریک آنزیم نسخه برداری معکوس HBV همانندسازی HBV-DNA می شود. فعالیت این پروتئین ممکن است همانندسازی HBV را تقویت نماید، که این امر به ارتباط بالینی مشاهده شده بین بروز آنتی ژن X هپاتیت B (HBxAg)، و آنتی بادی های علیه آن در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن شدید و کارسینوم سلول کبدی منجر می شود. این فعال کنندگی مقاطع<sup>۱</sup> می تواند نسخه برداری و تکثیر سایر ویروس های غیر از HBV، از قبیل ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) را تقویت نماید. فرآیندهای سلولی فعال شده توسط X عبارتند از: ژن اینترفرون  $\gamma$  انسانی و ژن های اصلی رده I سازگاری بافتی؛ به طور بالقوه، این اثرات می توانند در افزایش آسیب پذیری هپاتوسیت های آلوده به HBV در برابر سلول های T سیتوتلیک سهمیم باشند. بیان ژن X می تواند به مرگ برنامه ریزی شده سلول (آپوپتوز)<sup>۲</sup> منجر شود. با این حال اهمیت بالینی HBxAg محدود است و به عنوان آزمایشات بالینی روتین استفاده نمی شود.

**نشانه های سرولوژیک و ویروس شناسی پس از عفونت با HBV**، نخستین نشانگر ویروس شناختی قابل شناسایی در سرم، HBsAg می باشد (شکل ۴-۳۶۰). این شاخص در عرض ۱۲-۱ هفته (معمولاً بین هفته های ۸ تا ۱۲) قابل تشخیص است. ظهور HBsAg در گردش خون، ۲ تا ۶ هفته مقدم بر بالا رفتن فعالیت

ببینید). گهگاه، در حدود ۱۰ درصد از مبتلایان به هپاتیت B مزمن، سطوح پایینی از آنتی-HBs با میل ترکیبی پایین را می توان شناسایی نمود. این آنتی بادی برضد یک شاخص زیرنوعی متفاوت از HBsAg بیمار می باشد؛ گمان می رود که وجود آن بازتابی از تحریک یک دودمان مربوطه از سلول های تولیدکننده آنتی بادی باشد، اما هیچ گونه اهمیت بالینی نداشته و نشان دهنده برطرف شدن قریب الوقوع هپاتیت B نمی باشد. این قبیل بیماران که دارای HBsAg و آنتی-HBs های غیر خنثی کننده هستند باید در گروه مبتلایان به عفونت مزمن با HBV قرار بگیرند.

نشانگر سرولوژیک دیگر عفونت HBV که به سهولت قابل شناسایی می باشد، یعنی HBeAg، همزمان با HBsAg یا مدت زمان کوتاهی پس از آن پدیدار می شود. پیدایش آن از لحاظ زمانی مصادف با سطح بالای از همانندسازی ویروسی بوده و بازتابی از وجود ویرونی های دست نخورده در گردش، و DNA ویروس هپاتیت B می باشد. استثنای مهم این مسأله، بیماران دارای جهش های پیش مرکزی<sup>۱</sup> هستند که نمی توانند HBeAg بسازند (به مبحث "انواع مولکولی" مراجعه کنید). پروتئین های پره-S1 و پره-S2 نیز در خلال دوره های زمانی اوج همانندسازی بروز می یابند، اما سنجش های ویژه این فرآورده های ژنی به طور معمول در دسترس نمی باشند. در عفونت های خود محدود شونده HBV، HBeAg مدت زمان کوتاهی پس از اوج افزایش فعالیت آمینوترانسفراز، پیش از ناپدید شدن HBsAg، غیر قابل ردیابی می شود، و سپس آنتی-HBe قابل ردیابی می شود، که این امر مصادف است با یک دوره عفونت زایی نسبتاً پایین تر (شکل ۴-۳۶۰). از آنجایی که نشانگرهای همانندسازی HBV به طور گذرا در خلال عفونت حاد پدیدار می شوند، انجام آزمون هایی برای اندازه گیری این قبیل نشانگرها کاربرد بالینی چندانی در موارد تبییک عفونت حاد HBV ندارد. برعکس، نشانگرهای همانندسازی HBV اطلاعات ارزشمندی را در مبتلایان به عفونت های طول کشیده فراهم می سازند.

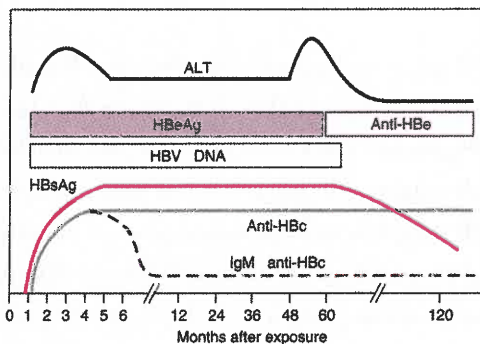
برخلاف الگوی تبییک عفونت های حاد HBV، در عفونت مزمن HBV، HBeAg تا بعد از ۶ ماه قابل ردیابی باقی می ماند، آنتی-HBe عمدتاً از رده IgG است، و آنتی-HBs یا غیر قابل ردیابی است یا اینکه در سطوح

حساسیت سنجش های ایمنی برای HBsAg و آنتی-HBs افزایش یافته است، این دوره پنجره به ندرت مشاهده می شود. در برخی افراد، سال ها پس از عفونت HBV، آنتی-HBe ممکن است تا مدتی طولانی تر از آنتی-HBs در گردش خون باقی بماند. بنابراین، وجود آنتی-HBe به تنهایی لزوماً نشان دهنده همانندسازی فعال ویروسی نمی باشد؛ اکثر موارد آنتی-HBe منفرد نمایانگر عفونت هپاتیت B در گذشته دور می باشند. با این وجود، به ندرت آنتی-HBe منفرد نمایانگر ویروسی خفیف هپاتیت B، همراه با HBsAg پایین تر از آستانه ردیابی، می باشد؛ گهگاه، آنتی-HBe منفرد نمایانگر یک ویژگی ایمونولوژیک دارای واکنش متقاطع یا مثبت کاذب می باشد. قائل شدن تمایز میان عفونت اخیر و قدیمی HBV از طریق تعیین رده ایمونوگلوبولینی آنتی-HBe قابل تحقق است. آنتی-HBe از رده IgM anti-HBe (IgM anti-HBe) در خلال حدوداً ۶ ماه نخست پس از عفونت حاد غلبه دارد، در حالی که IgG anti-HBe بعد از ۶ ماه، رده غالب آنتی-HBe خواهد بود. بنابراین، مبتلایان به هپاتیت B حاد جاری یا اخیر، شامل کسانی که در پنجره آنتی-HBe واقع اند، در سرم خود IgM anti-HBe دارند. در بیمارانی که در گذشته دور از هپاتیت B بهبود یافته اند و نیز کسانی که عفونت مزمن HBV دارند، آنتی-HBe عمدتاً از رده IgG می باشد. به ندرت، در کمتر از ۱ تا ۵ درصد از مبتلایان به عفونت حاد HBV، سطح HBsAg به قدری پایین است که قابل ردیابی نمی باشد؛ در این قبیل موارد، وجود IgM anti-HBe تشخیص هپاتیت B حاد را مسجل می سازد. زمانی که آنتی-HBe منفرد، در موارد نادر هپاتیت B مزمن که سطح HBsAg، پایین تر از آستانه حساسیت سنجش های ایمنی جدید می باشد (یک ناقل با سطح پایین) ایجاد می شود، این آنتی-HBe از رده IgG است. در کل، در افرادی که از هپاتیت B بهبود یافته اند، آنتی-HBs و آنتی-HBe برای همیشه باقی می ماند.

ارتباط زمانی میان ظهور آنتی-HBs و برطرف شدن عفونت HBV و نیز این مشاهده که افرادی که در سرم خود آنتی-HBs دارند در برابر عفونت مجدد با HBV مصون هستند حاکی از آن می باشند که آنتی-HBs آنتی بادی محافظت کننده است. بنابراین، راهبردهای محافظت در برابر عفونت HBV مبتنی بر فراهم ساختن آنتی-HBs در گردش برای افراد آسیب پذیر می باشند (قسمت های بعدی را

ایمنی سلولی باشد. در مرحله غیرهماندسازی عفونت مزمن، هنگامی که DNA ویروس هپاتیت B در هسته هپاتوسیت‌ها قابل آشکارسازی است، این DNA معمولاً در ژنوم میزبان ادغام می‌شود. در این مرحله، تنها اشکال کروی و لوله‌ای HBV، و نه ویریون‌های کامل، در گردش می‌باشند، و آسیب کبدی معمولاً فروکش می‌کند. اکثر این قبیل بیماران به عنوان حاملین غیرفعال HBV<sup>۲</sup> شناخته خواهند شد. در حقیقت، اسامی همانندسازی و غیرهماندسازی<sup>۳</sup> صرفاً نسبی هستند؛ حتی در مرحله به اصطلاح غیرهماندسازی (که تعداد ویریون‌ها تقریباً ۱۰<sup>۳</sup> یا کمتر است) نیز می‌توان همانندسازی HBV را با پروب‌های تقویتی بسیار حساس از قبیل واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) آشکار ساخت. اگر تعداد ویریون‌ها کمتر از این میزان باشد، آسیب کبدی و میزان عفونت HBV اندک یا قابل صرف نظر کردن است. با این وجود، این تمایزها از نظر پاتوفیزیولوژیک و بالینی معنی‌دار می‌باشند. گهگاه، عفونت غیرهماندسازی HBV مجدداً به عفونت همانندسازی بدل می‌شود. این قبیل فعال شدن‌های مجدد خودبه‌خود، با بروز مجدد HBeAg و DNA ویروس هپاتیت B و گاهی آنتی-HBc از رده IgM، و نیز با تشدید آسیب کبدی همراه می‌باشند. از آنجا که در زمان دوره‌های تشدید حاد هپاتیت مزمن B ممکن است تیتراژ IgM ضد HBc دوباره بالا برود، ممکن است همیشه نتوان برای افتراق هپاتیت حاد B از هپاتیت مزمن B، به ترتیب از اندازه‌گیری IgM ضد HBc در مقابل IgG ضد HBc استفاده کرد. شرح حال بیمار به افتراق عفونت حاد هپاتیت B از دوره‌های تشدید حاد عفونت مزمن هپاتیت B بسیار کمک می‌کند.

**انواع مولکولی** تنوع‌پذیری در سراسر ژنوم HBV دیده می‌شود، و وجود نمونه‌های بالینی HBV که پروتئین‌های ویروسی تیپیک را بروز نمی‌دهند به بروز جهش‌هایی در جایگاه‌های ژنی واحد یا حتی چندگانه نسبت داده شده است. مثلاً، انواعی شرح داده شده‌اند که فاقد پروتئین‌های نوکلئوکاپسیدی (شایع)، پروتئین‌های پوششی (بسیار نادر)، یا هر دو می‌باشند. دو گروه از HBV بیشترین توجه را به خود



**شکل ۵-۳۶۰ طرح ویژگی‌های آزمایشگاهی معمول نوع وحشی هپاتیت مزمن B.** در خلال مرحله همانندسازی عفونت مزمن، که با عفونت‌زایی و آسیب کبدی مرتبط است، HBeAg و DNA ویروس هپاتیت B را می‌توان در سرم ردیابی نمود. تغییر شاخص‌های سرمی از مرحله همانندسازی به مرحله غیرهماندسازی با سرعت حدوداً ۱۰ درصد در سال رخ می‌دهد و طلوع آن افزایش فعالیت ALT، شبیه هپاتیت حاد است؛ در خلال مرحله غیرهماندسازی، عفونت‌زایی و آسیب کبدی محدود می‌باشند. در هپاتیت مزمن HBeAg منفی که با جهش‌هایی در ناحیه پیش‌مرکزی ژنوم HBV همراه است، مرحله همانندسازی هپاتیت مزمن B در غیاب HBeAg رخ می‌دهد.

پایینی قابل ردیابی می‌باشد (قسمت "ویژگی‌های آزمایشگاهی" را در ذیل ببینید) (شکل ۵-۳۶۰). در اوایل عفونت مزمن HBV، DNA ویروس هپاتیت B را می‌توان هم در سرم و هم در هسته هپاتوسیت‌ها (جایی که در آن به شکل آزاد یا اپی‌زومی وجود دارد) ردیابی نمود. این مرحله همانندسازی<sup>۱</sup> عفونت HBV، زمان حداکثر عفونت‌زایی و آسیب کبدی است؛ HBeAg یک نشانگر کیفی و DNA ویروس هپاتیت B یک نشانگر کمی برای این مرحله همانندسازی می‌باشند، مرحله‌ای که در خلال آن هر سه شکل HBV - شامل ویریون‌های دست‌نخورده، در گردش می‌باشند. با گذشت زمان، مرحله همانندسازی عفونت مزمن HBV جای خود را به یک مرحله غیرهماندسازی نسبی می‌دهد. این رویداد با سرعت حدوداً ۱۰٪ در سال رخ می‌دهد و با تغییر شاخص‌های سرمی از HBeAg مثبت به آنتی-HBe مثبت همراه می‌باشد. در اکثر موارد، این تغییر سرمی مصادف با یک افزایش گذرای شبه هپاتیت حاد در فعالیت آمینوترانسفراز می‌باشد، که گمان می‌رود بازتابی از پاکسازی هپاتوسیت‌های آلوده به ویروس با میانجی‌گری

1- replicative Stage

2- inactive HBV carriers

3- replicative and nonreplicative

هپاتیت B در کشورهای مدیترانه و اروپا است. در آمریکا که ژنوتیپ A ویروس هپاتیت B (کمتر مستعد جهش G1896A است) شایعتر است، HBV جهش یافته پیش‌مرکزی بسیار کمتر دیده می‌شود. با این وجود، به دلیل مهاجرت از آسیا و اروپا، نسبت افراد آلوده به هپاتیت B HBeAg منفی در ایالات متحده افزایش یافته است و این افراد در حال حاضر تقریباً ۳۰-۴۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B را تشکیل می‌دهند. ویژگی‌های این هپاتیت‌های B مزمن HBeAg منفی، شامل سطح پایین HBV-DNA (معمولاً برابر یا کمتر از  $10^5$  IU در میلی‌لیتر) و یکی از چندین الگوی فعالیت آمینوترانسفراز، افزایش پایدار، نوسان‌های دوره‌ای در بالای حد طبیعی، و نوسان‌های دوره‌ای بین حد طبیعی و بالاتر از آن می‌باشد.

دومین گروه مهم جهش‌یافته‌های HBV، حاوی جهش‌یافته‌های گریز (*escape mutants*) می‌باشد، که در آنها جایگزینی یک اسید آمینه، از گلیسین به آرژنین، در موقعیت ۱۴۵ از شاخص غالب ایمنی  $\alpha$  که در تمام زیرنوع‌های HBsAg مشترک است، رخ می‌دهد. این تغییر ایجاد شده در HBsAg منجر به بروز یک تغییر بسیار مهم در آرایش فضایی می‌شود که باعث ازدست دادن فعالیت خنثی‌کنندگی آنتی-HBs می‌گردد. این جهش‌یافته خاص HBV/a در دو وضعیت مشاهده شده است، ایمن‌سازی فعال و غیرفعال، که در آنها فشار ایمنولوژیک هومورال ممکن است بروز تغییر تکاملی ("گریز") را در ویروس تسهیل نماید. در تعداد اندکی از دریافت‌کنندگان واکسن هپاتیت B که علیرغم پدیدار شدن قبلی آنتی-HBs خنثی‌کننده، دچار عفونت HBV شدند و در دریافت‌کنندگان پیوند کبد که به علت ابتلا به هپاتیت B تحت این عمل جراحی قرار گرفته بودند و با فرآورده آنتی-HBs مونوکلونال انسانی با قدرت بالا درمان شده بودند، هرچند این قبیل جهش‌یافته‌ها به فراوانی مشاهده نشده‌اند، اما وجود آنها این نگرانی را ایجاد می‌کند که آنها ممکن است راهبردهای واکسیناسیون و تشخیص سرولوژیک را پیچیده‌تر سازند.

**انواع مختلفی از جهش‌ها در زمان درمان ضد ویروسی هپاتیت مزمن B با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی به وجود می‌آیند؛ این قبیل "YMDD" و جهش‌های مشابه در قالب پلی‌مراز**

جلب کرده‌اند. یکی از اینها در ابتدا در کشورهای مدیترانه‌ای در میان بیمارانی که عفونت مزمن شدید HBV و HBV-DNA قابل شناسایی داشتند اما به جای HBeAg دارای آنتی-HBe بودند، تشخیص داده شد. معلوم شد که این بیماران با یک HBV جهش‌یافته آلوده شده‌اند که حاوی تغییری در ناحیه پیش‌مرکزی است. این تغییر، ویروس را از کد کردن HBeAg ناتوان می‌سازد. هرچند چندین جایگاه بالقوه جهش در ناحیه پره-C وجود دارند که برای بروز HBeAg ضروری است (به قسمت "ویروس‌شناسی و سبب‌شناسی" مراجعه کنید)، اما شایعترین جهش مشاهده شده در این قبیل بیماران یک جایگزینی تک‌بازی، از G به A می‌باشد که در کدون (رمزین) دوم تا آخر ژن پره-C در محل نوکلئوتید ۱۸۹۶ رخ می‌دهد. این جایگزینی منجر به جانشین شدن کدون TGG تریپتوفان توسط یک کدون توقف (TAG) می‌گردد، که این امر مانع از ترجمه HBeAg می‌شود. یک جهش دیگر در ناحیه پیش‌برنده مرکزی مانع از نسخه‌برداری ناحیه کدکننده برای HBeAg شده و منجر به بروز فنوتیپ HBeAg منفی می‌شود. بیماران دارای این قبیل ژن‌های پیش‌مرکزی جهش‌یافته، که قادر به ترشح HBeAg نمی‌باشند، معمولاً بیماری کبدی شدیدی دارند که با سرعت بیشتری به سمت سیروز پیشروی می‌کند و یا اینکه از لحاظ بالینی در مرحله دیرتر دوره هپاتیت B مزمن یعنی زمانی که بیماری پیشرفته‌تر است، تشخیص داده می‌شوند. هم HBV "نوع وحشی" و هم HBV دارای ژن پیش‌مرکزی جهش‌یافته می‌توانند توأماً در یک بیمار واحد وجود داشته باشند، یا اینکه HBV جهش‌یافته ممکن است با تأخیر در خلال عفونت HBV نوع وحشی پدیدار شود. به علاوه، بروز مواردی گروهی از هپاتیت B برق‌آسا<sup>۱</sup> در اسرائیل و ژاپن به عفونت با نوع جهش‌یافته پیش‌مرکزی از یک منبع مشترک نسبت داده شده است. با این وجود، هپاتیت B برق‌آسا در آمریکای شمالی و اروپای غربی در مبتلایان به عفونت HBV نوع وحشی، در غیاب جهش‌یافته‌های پیش‌مرکزی، دیده می‌شود و هم جهش‌یافته‌های پیش‌مرکزی و هم سایر جهش‌های ایجاد شده در سراسر ژنوم HBV به‌طور شایعی حتی در مبتلایان به اشکال تبییک، خود محدود شونده، و خفیف‌تر عفونت HBV وجود دارند. امروزه، "هپاتیت مزمن B جهش‌یافته پیش‌مرکزی" (HBeAg منفی)، شایعترین نوع

## HBV در فصل ۳۶۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

هیپاتیت D توسط RNA پلی‌مراز II متعلق به میزبان و از طریق ساخت RNA تحت هدایت RNA، با نسخه‌برداری از RNA ژنومی و تبدیل آن به یک RNA آنتی‌ژنومی مکمل (plus strand) انجام می‌پذیرد؛ این RNA آنتی‌ژنومی به نوبه خود به عنوان قالبی برای ساخت بعدی RNA ژنومی که تحت تأثیر RNA پلیمراز I میزبان قرار می‌گیرد، عمل می‌نماید. HDV RNA تنها یک چارچوب روخوانی باز دارد و آنتی‌ژن دلتا (HDag) که محصول رشته آنتی‌ژنومی می‌باشد، تنها پروتئین شناخته شده HDV است. آنتی‌ژن دلتا، به دو شکل وجود دارد: یک گونه کوچک ۱۹۵ اسید آمینه‌ای، که نقشی در تسهیل همانندسازی RNA ویروس هیپاتیت D ایفا می‌کند، و یک گونه بزرگ ۲۱۴ اسید آمینه‌ای، که به نظر می‌رسد همانندسازی را سرکوب می‌کند اما برای سرهم‌بندی آنتی‌ژن و تشکیل ویریون لازم است. اثبات شده که آنتی‌ژن‌های دلتا مستقیماً به RNA پلی‌مراز II متصل می‌شوند و نسخه‌برداری را تحریک می‌کنند. هرچند تولید ویریون‌های کامل هیپاتیت D و بروز آسیب کبدی مستلزم همکاری و مشارکت HBV می‌باشند، اما همانندسازی درون سلولی RNA ویروس هیپاتیت D می‌تواند بدون HBV رخ دهد. وجود ناهمگونی ژنومی در میان انواع مختلف HDV شرح داده شده است؛ با این وجود، پیامدهای پاتوفیزیولوژیک و بالینی این تنوع ژنتیکی شناخته نشده‌اند. طیف بالینی هیپاتیت D در مورد تمام ۸ ژنوتیپ شناخته شده که بارزترین آنها ژنوتیپ ۱ است مشابه است.

HDV می‌تواند یک شخص را به‌طور همزمان با HBV آلوده نماید (عفونت توأم<sup>۳</sup>) یا شخصی را که قبلاً با HBV آلوده شده است آلوده نماید (عفونت ثانویه<sup>۴</sup>)؛ هنگامی که عفونت HDV از یک فرددهنده دارای یک زیرنوع HBsAg، به یک فرد دریافت‌کننده HBsAg مثبت از یک زیرنوع متفاوت، منتقل می‌شود، عامل HDV، زیرنوع HBsAg فرد دریافت‌کننده را به خود می‌گیرد، نه زیرنوع HBsAg فرددهنده را. از آنجایی که HDV کاملاً متکی بر HBV است، مدت عفونت HDV را مدت عفونت HBV تعیین می‌کند و مدت عفونت HDV نمی‌تواند طولانی‌تر از مدت

محل‌های برون‌کبدی آنتی‌ژن‌های هیپاتیت B و DNA ویروس هیپاتیت B در محل‌های برون‌کبدی، شامل گره‌های لنفی، مغزاستخوان، لنفوسیت‌های در گردش، طحال، و لوزالمعده شناسایی شده‌اند. هرچند به‌نظر نمی‌رسد که این ویروس با آسیب هیچ یک از این محل‌های برون‌کبدی مرتبط باشد، اما عود عفونت HBV پس از پیوند ارثو توپیک کبد به وجود این ویروس در این مخازن "دور دست" نسبت داده شده است (اما وجود آن ضروری نیست). هنوز شناخت کامل تری از اهمیت بالینی HBV برون‌کبدی حاصل نشده است.

**هیپاتیت D** عامل هیپاتیت دلتا، با HDV تنها عضو رده دلتاویروس، یک ویروس RNA دار ناقص است که توأم با HBV ایجاد عفونت می‌نماید و نیازمند کارکرد کمکی HBV (یا سایر هپادناویروس‌ها) برای همانندسازی و بروز خود می‌باشد. HDV که مختصری کوچکتر از HBV می‌باشد، یک ویروس حساس به فرمالین با اندازه ۳۵ تا ۳۷ نانومتر می‌باشد و یک ساختار دورگه<sup>۱</sup> دارد. نوکلئوکاپسید آن آنتی‌ژن دلتا را بروز می‌دهد (HDag)، که هیچ شباهتی به هیچ یک از آنتی‌ژن‌های HBV ندارد، و حاوی ژنوم این ویروس می‌باشد. مرکز (core) (core)، پیچیده شده<sup>۲</sup> در یک پوشش بیرونی (outer envelope) از جنس HBsAg می‌باشد، که فقط از نظر ترکیب نسبی پروتئین‌های اصلی، میانی، و بزرگ سازنده HBsAg با HBV تفاوت دارد. ژنوم آن یک RNA تک رشته‌ای (single strand) حلقوی و کوچک با قطبیت منفی با ۱۷۰۰ نوکلئوتید است که به DNA ویروس هیپاتیت B شباهت ندارد (به جز در قسمت کوچکی از ژن پلیمراز)، اما ویژگی‌های آن و مدل دایره غلطان همانندسازی آن، با ژنوم‌های ویروس‌ها یا ویروئیدهای اقماری گیاهی مشترک است. RNA ویروس هیپاتیت D حاوی مناطق بسیاری از نواحی مکمل درونی است؛ بنابراین، می‌تواند از طریق جفت‌شدن درونی بازها بر روی خود تا بخورد و یک ساختار میله مانند غیرمعمول و بسیار پایداری تشکیل دهد که محتوی ریبوزوم خیلی پایدار با توانایی شکافت خودبه‌خودی و اتصال خودبه‌خودی است. همانندسازی RNA ویروس

1- Hybrid structure

2- encapsidated

3- coinfection

4- superinfection

ژنوم نیز دارای یک منطقه غیر ترجمه‌ای است. این منطقه، از ژنهای ۷ پروتئین غیر ساختاری (NS) تشکیل شده است که عبارتند از NS5A، NS4B، NS4A، NS3، NS2، p7، NS5B. نوعی پروتئین کانال یون غشایی است و برای مونتاژ<sup>۶</sup> کافی و رهاسازی HCV مورد نیاز است. سیستمین پروتئاز NS2، NS3 را از NS2 جدا می‌کند و سرین پروتئاز NS3-4A، تمام پروتئینهای پایین دست خود را از پلی پروتئین ابتدایی جدا می‌سازد. پروتئینهای NS مهم که در همانندسازی ویروسی دخیلند، عبارتند از NS3 هلیکاز، NS3-4A سرین پروتئاز فسفوپروتئین NS5A مولتی فانکشنال مرتبط با غشاء، جزء اصلی همانندسازی شبکه غشایی ویروسی (همراه با NS4B) و RNA پلی مرز وابسته به NS5B RNA (شکل ۶-۳۶). از آنجایی که HCV از طریق یک واسطه DNA همانندسازی نمی‌کند، لذا در ژنوم میزبان ادغام نمی‌شود. چون HCV معمولاً با عیار نسبتاً پایینی در خون گردش می‌کند (۱۰<sup>۷</sup>-۱۰<sup>۳</sup> ویریون در میلی لیتر)، لذا رؤیت ذرات ویروسی با قطر تقریبی ۵۰ تا ۸۰ نانومتر، دشوار است. با این حال، سرعت همانندسازی HCV بسیار بالا است (۱۰<sup>۱۲</sup> ویریون در روز) و نیمه عمر آن ۲٫۷ ساعت است. شامپانزه یک مدل حیوانی مفید اما پرمعضل است. هر چند که یک مدل حیوانی کوچک، قابل تکثیر و قوی وجود ندارد، اما همانندسازی HCV در یک مدل موشهایی که نقص ایمنی داشته و قطعات کبد انسان در بدن آنها کاشته شده بود و موشها و موشهای صحرایی (rat) ترانس ژنیک، به اثبات رسیده است. هر چند همانندسازی در آزمایشگاه همچنان دشوار است، اما رده‌های سلولی مشتق از کارسینوم هپاتوسلولی شرح داده شده‌اند که از همانندسازی HCV-RNA های دستکاری شده (از نظر ژنتیک)، ناقص یا کامل حمایت می‌کنند (و نه ویریون‌های کامل) اجزاء HCV رنزو ویروسی نوع کاذب عفونی نشان داده شده است که باعث بازده عملکرد پروتئین‌های پوششی می‌شوند. در ۲۰۰۵، همانندسازی کامل HCV و ویریونهای سالم ۵۵ نانومتری در سیستم‌های کشت سلولی شرح داده شده‌اند. HCV از طریق گیرنده CD81 غیر اختصاصی برای کبد

عفونت HBV باشد. همانندسازی HDV تمایل به سرکوب کردن همانندسازی HBV دارد؛ بنابراین بیماران با هپاتیت D، سطوح پایین تری از همانندسازی HBV را دارند. آنتی ژن HDV عمدتاً در هسته هپاتوسیت‌ها تظاهر می‌یابد و گهگاه در سرم قابل ردیابی است. در خلال عفونت حاد HDV، آنتی-HDV از رده IgM غلبه دارد، و ممکن است ۳۰ تا ۴۰ روز پس از پدیدار شدن نشانه‌ها، آنتی-HDV قابل ردیابی باشد. در عفونت خود محدود شونده، آنتی-HDV عیاری پایین داشته و گذرا می‌باشد، به طوری که به ندرت تا بعد از پاکسازی HBsAg و آنتی ژن HDV قابل ردیابی باقی می‌ماند. در عفونت مزمن HDV، آنتی-HDV با عیار بالا در گردش است، و آنتی-HDV از رده IgM و IgG را می‌توان ردیابی نمود. آنتی ژن HDV موجود در کبد و HDV RNA موجود در سرم و کبد را می‌توان در خلال همانندسازی HDV ردیابی نمود.

**هپاتیت C** ویروس هپاتیت C، که پیش از شناسایی آن، "هپاتیت غیر A، غیر B" نامیده می‌شد، یک ویروس دارای RNA خطی، تک رشته‌ای با ۹۶۰۰ نوکلئوتید از نوع رشته مثبت<sup>۱</sup> می‌باشد، که سازمان بندی ژنوم آن مشابه فلاوی ویروس‌ها و پستی ویروس‌ها<sup>۲</sup> می‌باشد؛ HCV تنها عضو جنس هپاسی ویروس از خانواده فلاوی ویریده را تشکیل می‌دهد. ژنوم HCV حاوی یک قالب روخوانی باز<sup>۳</sup> (ژن) بزرگ است که یک پلی پروتئین ویروسی دارای حدوداً ۳۰۰۰ اسید آمینه را کد می‌کند. این پلی پروتئین پس از ترجمه می‌شکند و ۱۰ پروتئین ویروسی را ایجاد می‌کند. انتهای<sup>۵</sup> این ژنوم متشکل است از یک ناحیه ترجمه نشده (حاوی یک مکان ورودی ریپوزومی داخلی، IRES) که مجاور ژنهای مربوط به ۳ پروتئین ساختاری، یعنی پروتئین مرکز نوکلئوکاپسیدی (C) و دو گلیکوپروتئین پوششی E1 و E2 قرار دارد. این ناحیه<sup>۵</sup> ترجمه نشده و ژن مرکزی در میان ژنوتیپ‌های مختلف بسیار ثابت نگهداشته شده و حفظ می‌شوند. اما پروتئین‌های پوششی توسط ناحیه بسیار متغیر<sup>۴</sup> رمزدهی می‌شوند که از نمونه‌ای به نمونه دیگر فرق می‌کند و ممکن است این امکان را برای ویروس فراهم سازد که از سد ایمنولوژیک میزبان که معطوف به پروتئین‌های قابل دسترسی پوشش ویروسی می‌باشد، عبور کند. انتهای<sup>۳'</sup>

1- positive - sense

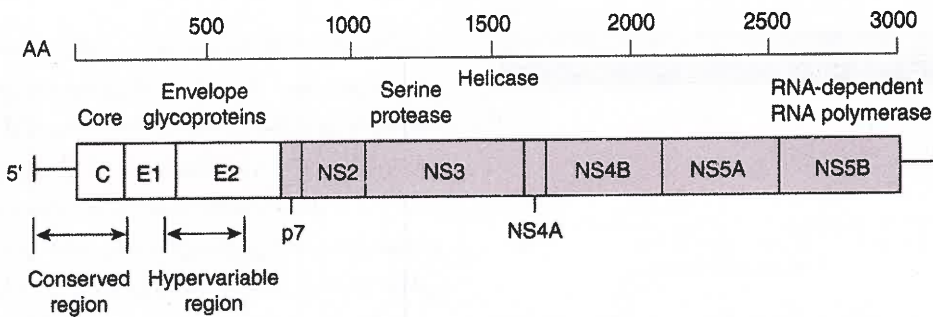
2- pestiviruses

3- open reading frame

4- hypervariable

5- nonstructural proteins

6- assembly



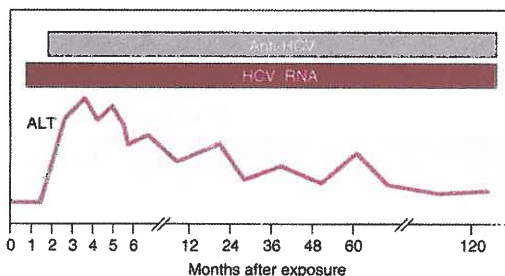
**شکل ۶-۳۶۰** سازمان بندی ژنوم ویروس هپاتیت C و پروتئین های ۳۰۰۰ اسید آمینه ای (AA) مرتبط با آن. سه ژن ساختمانی در انتهای ۵'، عبارتند از ناحیه مرکزی (C) که نوکلئوکاپسید را کد می کند، و نواحی پوششی E1 و E2 که گلیکوپروتئین های پوششی را کد می کنند. ناحیه ترجمه نشده ۵' و ناحیه C تا حد زیادی در میان نمونه های مختلف به همان شکل حفظ می شوند، در حالی که حوزه پوششی E2 حاوی ناحیه بسیار متغیر است. در انتهای ۳' هفت ناحیه غیر ساختاری (NS) قرار دارند: یک پروتئین غشایی به نام P7 در مجاورت پروتئین های ساختاری قرار دارد که به نظر می رسد به عنوان یک کانال یونی عمل می کند؛ NS2 که یک سیستئین پروتئاز را کد می کند؛ NS3 که یک سرین پروتئاز و یک RNA هلیکاز را کد می کند؛ NS4 و NS4B، یک فسفوپروتئین مولتی فانکشنال مرتبط با غشا، جزء اصلی همانندسازی شبکه غشایی سلولی؛ و NS5B، که یک RNA پلی مرز وابسته به RNA را کد می کند؛ پس از ترجمه تمام پلی پروتئین، پروتئین های منفرد توسط پروتئازهای میزبان و ویروس از یکدیگر جدا می شوند.

تعیین توالی نوکلئوتیدی شناسایی شده اند. توالی ژنوتیپ ها بیش از ۳۰٪ و توالی زیر نوع ها حدود ۲۰٪ با یکدیگر تفاوت دارد. از آنجایی که گوناگونی نمونه های HCV در درون یک ژنوتیپ یا زیرنوع، و در درون یک میزبان واحد، ممکن است آنقدر زیاد نباشد که یک ژنوتیپ متمایز را مشخص نماید، لذا این تفاوت های درون ژنوتیپی را شبه گونه<sup>۵</sup> می نامند که فقط چند درصد از توالی های آنها متفاوت است. این گوناگونی ژنوتیپی و شبه گونه ای HCV، که ناشی از میزان بالای جهش آن می باشد، باعث اختلال در ایمنی مؤثر هومورال می گردد. وجود آنتی بادی های خنثی کننده علیه HCV به اثبات رسیده است، اما این آنتی بادی ها معمولاً عمر کوتاهی دارند، و ثابت نشده است که عفونت HCV باعث ایجاد ایمنی دیرپا در برابر عفونت مجدد با نمونه های ویروسی متفاوت یا حتی با همان نمونه ویروس گردد. بدین ترتیب، به نظر نمی رسد که ایمنی ناهمگون<sup>۶</sup> یا همگون<sup>۷</sup> هیچ کدام پس از عفونت حاد HCV پدیدار شوند. برخی ژنوتیپ های HCV توزیع جهانی دارند، در حالی که برخی دیگر از نظر جغرافیایی محدود تر می باشند (به مبحث<sup>۸</sup> همه گیری شناسی

و پروتئین Claudin-1 که برای کبد اختصاصی است وارد هپاتوسیت ها می شوند. فهرست در حال رشدی از گیرنده های دیگر میزبان وجود دارند که HCV برای ورود به سلول به آنها متصل می شود که عبارت اند از: اکلودین<sup>۱</sup>، گیرنده های لیوپروتئین بادنسیته پایین، گلیکوز آمینو گلیکان، گیرنده باز یافتی<sup>۲</sup> B1، و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی، در میان سایرین. براساس مسیر مونتاژ (گردهم آوری) و ترشح مانند لیوپروتئین با دانسیته پایین و خیلی پایین، HCV یک lipovirion که مانند لیوپروتئین پنهان می شود، که تماس با سیستم ایمنی اکتسابی را مانع می شود و توانایی آن جهت تهاجم به سیستم ایمنی و کلیرانس را توجیه می کند. بعد از ورود ویروس و پوشش برداری<sup>۳</sup>، ترجمه توسط IRES در غشای شبکه اندوپلاسمی شروع می شود و در طول ترجمه و بعد از ترجمه پلی پروتئین HCV توسط پروتئازهای سلولی میزبان پروتئازهای HCV (NS2-3 و NS3-4A) شکسته می شود. کوفاکتورهای میزبان که در همانندسازی HCV نقش دارند عبارت اند از: سیکلوفیلین A (که به NS5A متصل شده و موجب تغییرات صورت بندی<sup>۴</sup> مورد نیاز برای همانندسازی ویروس می شود) و میکرو RNA میزبان مختص کبد (miR-122).

- 1- occludin
- 2- scavenger
- 3- uncoating
- 4- conformation
- 5- quasispecies
- 6- heterologous
- 7- homologous

دست کم شش ژنوتیپ اصلی (و یک ژنوتیپ فرعی<sup>۷</sup>) از HCV، و نیز بیش از ۵۰ زیرنوع در درون ژنوتیپ ها، از طریق



**شکل ۷-۳۶۰** طرح ویژگیهای آزمایشگاهی تیپیک در خلال هپاتیت حاد نوع C که در حال پیشروی به سمت ازمای می باشد. RNA ویروس هپاتیت C نخستین ماده قابل ردیابی می باشد، که مقدم بر افزایش ALT و پدیدار شدن آنتی - HCV است.

۷۷۰۰ نوکلئوتید می باشد. HEV سه قالب خواندنی باز (ORF) (منظور سه ژن است) دارد، که بزرگترین آنها به نام *ORF1*، پروتئین های غیرساختاری دخیل در همانندسازی ویروس را رمزدهی می کند. *ORF2*، ژن با سایز متوسط پروتئین نوکلئوکپسید یعنی پروتئین اصلی غیرساختاری را رمزدهی می کند و کوچکترین آنها به نام *ORF3*، یک پروتئین ساختاری با عملکرد ناشناخته را رمزدهی می کند. به نظر می رسد که همه نمونه های HEV، علیرغم وجود ناهمگونی ژنومی به میزان حداکثر ۲۵ درصد، و وجود ۵ ژنوتیپ، متعلق به یک سروتیپ واحد می باشند. با این حال، فقط چهار ژنوتیپ در انسان ها پیدا شده اند. به نظر می رسد ژنوتیپ های یک و دو، قدرت بیماریزایی بیشتری داشته باشند در حالی که ژنوتیپ های ۳ و ۴، ضعیف ترند و عفونتهای تحت بالینی ایجاد می کنند. از جمله عواملی که باعث بقای دائمی این ویروس می شوند، مخازن حیوانی و به خصوص خوکها هستند. با این وجود، هیچ گونه شباهت ژنومی یا آنتی ژنی میان HAV و HEV یا سایر پیکورنا ویروس ها وجود ندارد، و HEV، هرچند شبیه به کالسی ویروس ها<sup>۱</sup> است، اما به نظر می رسد به قدر کافی از هر عامل شناخته شده ای متمایز هست که شایسته یک رده بندی جدید برای خود هپوویروس (*hepevirus*) در درون خانواده هپویریده (*hepeviridae*) باشد. این ویروس در مدفوع، صفرا، و کبد ردیابی شده و در اواخر دوره نهفتگی در مدفوع دفع می گردد. IgM ضد HEV

و خصوصیات جهانی<sup>۲</sup> مراجعه کنید). به علاوه، تفاوت هایی در پاسخدهی به درمان ضدویروسی در میان ژنوتیپ های مختلف گزارش شده اند، اما تفاوت در بیماریزایی یا پیشرفت بالینی وجود ندارد (به استثنای ژنوتیپ ۳ که در آن استاتوز کبدی و پیشرفت بالینی بیشتر محتمل است).

در حال حاضر، روش های سنجش ایمنی نسل سوم در دسترس اند. این روشها، پروتئینهای حاصل از هسته مناطق، NS3 و NS5 را به خدمت می گیرند و آنتی بادی های ضد HCV را در زمان عفونت حاد تشخیص می دهند. حساس ترین شاخص، تشخیص RNA ویروس هپاتیت C است که مستلزم تقویت مولکولی توسط واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) یا تقویت با واسطه نسخه برداری (TMA)<sup>۱</sup> می باشد (شکل ۷-۳۶۰). برای استانداردسازی اندازه گیری کمی RNA ویروس هپاتیت C در بین آزمایشگاه ها و روش های مختلف موجود، RNA ویروس هپاتیت C به صورت واحدهای بین المللی (IU) در میلی لیتر گزارش می شود. در حال حاضر، روش های کمی با طیف دینامیک گسترده وجود دارند که میزان RNA ویروس هپاتیت C را با حساسیتی برابر ۵ IU/mL تشخیص می دهند. RNA ویروس هپاتیت C را می توان ظرف چند روز از قرارگیری در معرض HCV، بسیار پیشتر از پیدایش آنتی - HCV، ردیابی نمود و این RNA معمولاً در تمام مدت عفونت HCV باقی می ماند. به کارگیری پروب های مولکولی حساس برای RNA ویروس هپاتیت C، وجود HCV در حال همانندسازی را در لنفوسیت های خون محیطی اشخاص مبتلا آشکار ساخته است؛ با این وجود، همان گونه که برای HBV موجود در لنفوسیت ها صادق است، اهمیت بالینی آلوده شدن لنفوسیت ها با HCV شناخته نشده است.

**هپاتیت E HEV** - که سابقاً هپاتیت غیر A، غیر B همه گیر یا منتقله از راه دهانی نامیده می شد - یک ویروس منتقله از راه دهان است که عمدتاً در هند، آسیا، آفریقا، و آمریکای مرکزی دیده می شود. در این مناطق، هپاتیت E شایع ترین علت هپاتیت حاد است. به نظر می رسد که یک سوم جمعیت جهان به این ویروس آلوده باشند. این عامل، با ویژگیهای اپیدمیولوژیک مشابه ویژگیهای هپاتیت A، یک ویروس ۲۷ تا ۳۴ نانومتری غیر پوششدار، شبه HAV با یک ژنوم RNA تک رشته ای، به شکل رشته مثبت، با

1- transcription-mediated amplification

2- Open Reading Frames 3- calciviruses

سلول می‌دهند؛ و در جزئیات سیتوکین‌های ضد ویروسی سلول‌های T، برای توضیح تفاوت‌هایی که از نظر پیامد، بین بهبودیافتگان از هپاتیت حاد و آنهایی که به هپاتیت مزمن پیشروی می‌کنند یا تفاوت‌هایی که بین مبتلایان به عفونت حاد خفیف HBV و مبتلایان به عفونت حاد شدید (برق‌آسا) HBV وجود دارند، عنوان شده‌است.

اگرچه یک پاسخ قوی سلول‌های T سیتولیتیک طی هپاتیت B حاد روی می‌دهد و سلول‌های کبدی آلوده به ویروس را حذف می‌کند، اما در شامپانزه‌هایی که بطور تجربی آلوده شده بودند، دیده شد که بیش از ۹۰٪ از DNA ویروس هپاتیت B قبل از به حداکثر رسیدن ارتشاح سلول‌های T در کبد و بیش از به حداکثر رسیدن شواهد بیوشیمیایی و بافت‌شناختی آسیب کبدی، از کبد ناپدید می‌شود. از این مشاهده می‌توان نتیجه گرفت که سیستم ایمنی ذاتی، سیتوکین‌های التهابی، مستقل از مکانیسم‌های سیتوپاتیک ضد ویروسی، در پاسخ ایمنی اولیه به عفونت HBV شرکت می‌کنند؛ نشان داده‌اند که این اثر به دلیل حذف واسطه‌های همانندسازی HBV از سیتوپلاسم، و DNA ویروسی حلقوی بسته با پیوند کووالان از هسته هپاتوسیت‌های آلوده می‌باشد. پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت HBV، به نوبه خود عمدتاً به واسطه سمیت سلولی سلول‌های NK<sup>۱</sup> انجام می‌شود، این سلول‌ها توسط ۱) سیتوکین‌های سرکوب کننده ایمنی (مانند اینترلوکین ۱۰ و TGFβ<sup>۲</sup>)، ۲) سیگنال‌های کاهش یافته از بیان رستپور مهراری (مانند MHC<sup>۳</sup>) یا ۳) سیگنال‌های افزایش یافته از بیان گیرنده فعال کننده بر سلول‌های کبدی آلوده، فعال می‌شوند. علاوه بر این، سلول‌های NK موجب کاهش سلول‌های CD4<sup>+</sup> شده که باعث کاهش سلول‌های CD8<sup>+</sup> و تهی‌سازی پاسخ سلول‌های T مختص ویروس به عفونت HBV می‌شوند. سرانجام، به نظر می‌رسد پاسخ‌های اختصاصی سلول‌های T که منجر به لیز سلولی می‌شود؛ مسؤول بهبود یافتن از عفونت ویروس هپاتیت B هستند. این سلول‌های T برای HLA ویروس هپاتیت B اختصاصی هستند و جزئی از سیستم‌های ایمنی تطابقی<sup>۵</sup> محسوب می‌شوند.

در طول مراحل اولیه عفونت حاد و IgG ضد HEV غالباً بعد از ۳ ماه قابل شناسایی هستند. امروزه دسترسی و قابلیت اعتماد به روش‌های سرولوژی / ویروس‌شناسی برای عفونت HEV محدود است اما در آزمایشگاه‌های خاصی (مانند مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها) قابل انجام است.

### آسیب‌پذیری (پاتورن)

در شرایط عادی، هیچ یک از ویروس‌های هپاتیت اثر مستقیم بیماری‌زایی روی هپاتوسیت‌ها ندارند. شواهد حاکی از آنند که تظاهرات و پیامدهای بالینی پس از آسیب کبدی حاد مرتبط با هپاتیت ویروسی، توسط پاسخ‌های ایمونولوژیک میزبان تعیین می‌شوند. در میان هپاتیت‌های ویروسی بیماری‌زایی ایمنی هپاتیت‌های B و C بیش از بقیه بررسی شده است.

**هپاتیت B** وجود حامل‌های بدون نشانه هپاتیت B با بافت‌شناسی و کارکرد کبدی طبیعی حاکی از این است که این عامل مستقیماً اثر کشنده روی سلول‌ها ندارد. این واقعیت که در مبتلایان به نقائصی در کفایت ایمنی سلولی، احتمال باقی ماندن عفونت مزمن بیشتر از پاک‌شدن ویروس می‌باشد، به عنوان دلیلی در تأیید نقش پاسخ‌های ایمنی سلولی در بیماری‌زایی آسیب کبدی به علت هپاتیت B ذکر می‌شود. مدلی که بیش از همه به لحاظ تجربی مورد تأیید می‌باشد عبارت است از سلول‌های T سیتولیتیک که به طور اختصاصی جهت شناسایی آنتی‌ژن‌های میزبان و آنتی‌ژن‌های ویروس هپاتیت B واقع بر سطح سلول‌های کبدی حساس شده‌اند. مشاهدات آزمایشگاهی اخیر خبر از آن می‌دهند که پروتئین‌های نوکلئوکاپسید (HBcAg) و احتمالاً (HBeAg)، واقع بر روی غشای سلولی در مقادیر بسیار کم، آنتی‌ژن‌های ویروسی هدفی هستند که، همراه با آنتی‌ژن‌های میزبان، سلول‌های T سیتولیتیک را جهت تخریب هپاتوسیت‌های آلوده به HBV فرامی‌خوانند. تفاوت در قدرت و پلی‌کلونالیت گسترده پاسخ دهی سلول T سیتولیتیک CD8<sup>+</sup>؛ در سطح سلول‌های T CD4<sup>+</sup> یاری‌گر<sup>۱</sup> مختص HBV؛ در تضعیف، تخلیه و تهی‌سازی سلول‌های T مختص ویروس؛ در چش‌های گریز ایی توپ سلول T ویروسی که اجازه گریز از محتوای سلول T را به

1- helper  
2- natural killer  
3- transforming growth factor β  
4- major histocompatibility complex  
5- adaptive immune system

عفونت زودهنگامی رخ می‌دهد، پاکسازی ایمونولوژیک رخ نمی‌دهد، و عفونت طولانی مادام‌العمر در پی آن پدیدار می‌گردد.

دو نوع آلودگی به HBV باید از هم تمایز داده شوند: (۱) عفونت HBV کسب شده در زمان تولد که در نواحی اندمیک نظیر خاور دور شایع است؛ و (۲) عفونت کسب شده در دوران بزرگسالی که در غرب شایع است. عفونت دوره نوزادی با ایجاد تحمل ایمونولوژیک در برابر HBV و فقدان تابلوی هپاتیت حاد همراه است، اما تقریباً همیشه موجب استقرار عفونت مزمن و مادام‌العمر می‌گردد. عفونت HBV کسب شده در نوزادی می‌تواند چند دهه بعد منجر به سیروز و سرطان هپاتوسلولار شود (به مبحث عوارض و عوارض ماندگار [سکل‌ها]، مراجعه کنید). در مقابل، هنگامی که عفونت HBV در دوره نوجوانی یا اوایل بزرگسالی کسب شود، پاسخ ایمنی میزبان در برابر هپاتوسیت‌های آلوده به HBV شدید بوده و بدون شک موجب یک بیماری هپاتیت‌مانند می‌شود که بعید است بهبود پیدا نکند. در این موارد، ازمان بیماری کبد شایع نیست و خطر بروز کارسینوم هپاتوسلولار بسیار کم است. براساس این مشاهدات، برخی صاحب‌نظران عفونت HBV را به سه مرحله تقسیم می‌کنند: (۱) مرحله «تحمل‌پذیری ایمنی»<sup>۱</sup>، (۲) مرحله «واکنش‌گری ایمنی»<sup>۲</sup>، و (۳) مرحله غیرفعال<sup>۴</sup>. این فرمول‌بندی نسبتاً ساده‌انگارانه، در مورد تمام بزرگسالان در کشورهای غربی که هپاتیت B حاد خود محدود پیدا می‌کنند، مصداق ندارد، زیرا در این افراد دوره تحمل‌پذیری ایمنی ابداً رخ نمی‌دهد. حتی در افرادی که عفونت HBV کسب شده در نوزادی دارند، و تحمل‌پذیری ایمنی در آنها قطعاً ثابت شده است، حملات متناوب فعالیت التهابی نکرولی کبد در مقاطعی از دهه‌های آغازین زندگی مشاهده می‌شود که فرایند آسیب‌کبدی در آن خاموش به نظر می‌رسد (همین را برخی «مرحله تحمل‌پذیری ایمنی» می‌گویند). به علاوه حتی وقتی علایم بالینی آسیب‌کبدی و فیبروز پیش‌رونده کبد در دهه‌های بعدی پدیدار می‌شوند (دوره‌ای که اصطلاحاً واکنش‌گری ایمنی یا تحمل‌ناپذیری ایمنی گفته می‌شود)،

بحث درباره اهمیت نسبی عوامل ویروسی و عوامل مربوط به میزبان در بیماری‌زایی آسیب‌کبدی HBV و پیامد آن همچنان ادامه دارد. همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، جهش‌یافته‌های (موتانت‌های) ژنتیکی پیش‌مرکزی HBV، با پیامدهای شدیدتری از عفونت HBV (هپاتیت مزمن شدید و هپاتیت برق‌آسا) مرتبط بوده‌اند، که این موضوع حاکی از آن است که، تحت شرایط خاص، بیماری‌زایی نسبی از ویژگی‌های ویروس است، نه میزبان. این واقعیت که عفونت‌های همزمان HDV و HBV با آسیب‌کبدی شدیدتر از عفونت HBV به تنهایی مرتبط می‌باشند و این که سلول‌هایی که در محیط آزمایشگاه با ژن مربوط به آنتی‌ژن HDV (دلتا) آلوده شده‌اند، آنتی‌ژن HDV را بروز داده و سپس در غیاب هرگونه عامل ایمونولوژیک دچار نکروز می‌شوند، نیز با وجود یک اثر ویروسی بر روی بیماری‌زایی همخوانی دارند. به همین ترتیب، در بیمارانی که به علت ابتلا به عفونت مزمن مرحله پایانی HBV تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، گاهی، آسیب‌کبدی سریعاً پیش‌رونده در کبد جدید پدیدار می‌شود. این الگوی بالینی با یک الگوی بافت‌شناختی غیرعادی در کبد جدید مرتبط است: هپاتیت کلسازی فیروزان<sup>۱</sup>، که به نظر می‌رسد به لحاظ فراساختاری معرف خفه‌شدن سلول با مقدار بسیار زیادی از HBsAg باشد. این مشاهده حاکی از آن است که تحت تأثیر داروهای نیرومند سرکوبگر ایمنی که برای جلوگیری از رد آلوگرافت مورد نیاز می‌باشند، HBV ممکن است - مستقل از دستگاه ایمنی - یک اثر سیتوپاتیک مستقیم بر سلول‌های کبدی داشته باشد.

هرچند مکانیسم دقیق بروز آسیب‌کبدی در عفونت HBV هنوز مبهم است، اما بررسی‌های انجام شده درباره پروتئین‌های نوکلئوکاپسیدی اطلاعاتی درباره تحمل (تولرانس) ایمونولوژیک زیاد نسبت به HBV، در نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به عفونت مزمن HBV و شدیداً در حال همانندسازی (HBeAg مثبت)، فراهم ساخته‌اند. در موش‌های ترانس‌ژنیک بروزدهنده HBeAg، قرارگیری در معرض HBeAg (که به قدر کافی کوچک است تا از جفت بگذرد) در داخل رحم، باعث ایجاد تحمل در سلول T نسبت به هر دو پروتئین نوکلئوکاپسیدی می‌شود. این امر به نوبه خود ممکن است توضیح دهد که چرا، هنگامی که چنین

1- fibrosing cholestatic hepatitis

2- immunotolerant phase      3- immunoreactive

4- inactive phase

عفونت مزمن می‌شوند: ۱) نوعی نقص تکثیر  $CD4+$  موجب جمع شدگی سریع پاسخ‌های  $CD4+$  می‌شود، ۲) جهش‌هایی در اپی‌توپ‌های ویروسی هدف سلول‌های  $T$   $CD8+$  که به  $HCV$  اجازه می‌دهند که از پاکسازی توسط سیستم ایمنی بگریزد، ۳) تنظیم افزایشی گیرنده‌های مهار سلول‌های  $T$  فرسوده و دچار اختلال. با این که توجهات به ایمنی اکتسابی معطوف شده است، ثابت شده است که پروتئین‌های  $HCV$  پاسخ‌های اینترفرون نوع ۱ را سرکوب کرده، مولکول‌های مؤثر و سیگنال اینترفرون را مهار می‌کنند و بدین ترتیب با ایمنی ذاتی مداخله می‌کنند. چندین آلل  $HLA$  با موارد خودمحدودشوندهٔ هپاتیت  $C$  مرتبط دانسته شده‌اند، که متقاعدکننده‌ترین آنها هاپلو تایپ  $C/C$  از ژن  $IL28B$  می‌باشد که اینترفرون  $IL28B$  را رمزگذاری می‌کند که یکی از اجزای دفاع ضد ویروسی ایمنی ذاتی است. وقتی که  $IL28B$  با  $HLA$  نوع  $DQB1^*03:01$  II ترکیب شود پیوستگی آن محکم‌تر می‌شود. اتصال بین پلی‌مورفیسم‌های  $IL28B$  non-cc و شکست پاکسازی عفونت  $HCV$  توسط واریان بالا دست  $IL28B$  از تغییر قالب کروموزوم 19q13.13 توصیف شده است؛ پلی‌مورفیسم  $\Delta G$  که موجب ایجاد یک ORF در یک ژن اینترفرون جدید ( $IFN-\lambda 4$ ) می‌شود که با پاکسازی مختل  $HCV$  در ارتباط است. همچنین دیده‌اند سلول‌های کشندهٔ طبیعی سیستم ایمنی ذاتی هم در محدود کردن عفونت  $HCV$  نقش دارند، این سلول‌ها زمانی فعال می‌شوند که مولکول‌های  $HLA$  کلاس ۱ (که برای عملکرد موفقیت‌آمیز ایمنی سازشی ضروری‌اند) کمتر از حد لزوم بیان شوند. سمیت سلولی محیطی و داخل کبدی سلول  $NK$  در عفونت طول کشیدهٔ  $HCV$  ناکارآمد است. به پیچیدگی پاسخ ایمنی این را نیز اضافه کنیم که ثابت شده است که ناحیهٔ مرکزی  $HCV$  NS4B و NS5B مسیر فاکتور هسته‌ای تنظیم ایمنی (NF) KB-را سرکوب کرده موجب کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوز و افزایش آسیب‌پذیری نسبت به مرگ سلولی با واسطهٔ  $TNF-\alpha$  می‌شوند. دیده شده است که بیماران مبتلا به هپاتیت  $C$  و دارای آلل‌های نامطلوب  $IL28B$  (non-CC) در ارتباط با پاکسازی کاهش یافتهٔ  $HCV$  عملکرد ایمنی ذاتی /سلول  $NK$  کاهش یافته‌ای دارند. نکتهٔ جالب این جاست که

درجات چشمگیری از تحمل ایمنی‌ساختی در برابر  $HBV$  باقی مانده است. به بیان صحیح‌تر، در بیمارانی که عفونت  $HBV$  اکتسابی در نوزادی دارند، یک تعادل پویا بین حالت تحمل‌پذیری و تحمل‌ناپذیری وجود دارد که برآیند آنها تابلوی بالینی عفونت مزمن را تعیین می‌کند. افرادی که در دوران نوزادی مبتلا می‌شوند، در دهه‌های اول زندگی، تحمل (tolerance) ایمونولوژیک بالاتری دارند و در دهه‌های بعدی زندگی میزان کمتری از tolerance ایمونولوژیک (اما به ندرت از بین رفتن آن) وجود دارد.

**هپاتیت C** پاسخ‌های ایمنی سلولی و گسترش آن توسط سیتوکین‌های ضد ویروسی سلول‌های  $T$  موجب پاسخ‌های ایمنی اکتسابی و ذاتی چند سلولی دخیل در مهار عفونت و روند بیماری‌زایی آسیب‌کبدی در اثر هپاتیت  $C$  می‌شوند. این واقعیت که  $HCV$  در گریز از این مکانیسم‌های ایمنی بسیار تواناست، گواهی بر توانایی بالای این ویروس برای تخریب پاسخ ایمنی میزبان در سطوح مختلف است. سلول میزبان پس از مواجهه با  $HCV$  موقعیت‌های محصول و بروس (گیرنده‌های شناسایی الگو) را شناسایی می‌کند که ویروس را از سلول‌های "خودی" متمایز می‌سازد. سپس اینترفرون‌ها و سایر سیتوکین‌هایی که موجب فعال سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌شوند، آزاد می‌شوند. سلول‌های  $T$  سیتولیتیک داخل کبدی که مولکول‌های  $HLA$  کلاس I را شناسایی می‌کنند و نسبت به آنتی‌ژن‌های نوکلئوکاپسید، پوشش و پروتئین NS ویروس هپاتیت  $C$  واکنش نشان می‌دهند، در کبد بیماران مبتلا به عفونت مزمن یافت شده‌اند. اگرچه پاسخ‌های این سلول‌های  $T$  سیتولیتیک اختصاصی برای ویروس، ارتباط زیادی با شدت آسیب کبدی یا بهبودی ندارد. با اینهمه، یک توافق همگانی در مورد نقش سلول‌های  $CD4+$   $T$  یاریگر که توسط ویروس فعال شده‌اند، در پاتوژنز آسیب کبدی به علت  $HCV$  پدید آمده است. این سلول‌های  $T$  از طریق سیتوکین‌هایی که آزاد می‌کنند، سلول‌های سیتوتوکسیک  $CD8$  اختصاصی برای  $HCV$  را تحریک می‌کنند. به نظر می‌رسد، این پاسخ‌ها در افرادی که از  $HCV$  بهبود می‌یابند قویتر (تعداد بیشتر، علیه تعداد بیشتری از آنتی‌ژن‌های ویروسی عمل می‌کنند، کارایی بالاتر و طول عمر بیشتر) از افراد مبتلا به عفونت مزمن باشد. عوامل زیر موجب

کبدی می‌باشند، اما ارتباط کمی با عفونت HBV وجود دارد، در عوض، نسبت قابل توجهی از آنها عفونت مزمن HCV دارند. کمپلکس‌های ایمنی در گردش آنها حاوی RNA ویروس هپاتیت C، می‌باشد. گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی، یک تظاهر خارج کبدی دیگر در هپاتیت C مزمن است.

### آسیب شناسی

ضایعات ریخت‌شناختی تیپیک همه انواع هپاتیت ویروسی شبیه به یکدیگر بوده و متشکل از ارتشاح سراسر لوبولی<sup>۱</sup> سلول‌های تک هسته‌ای، نکروز سلول‌های کبدی، هیپرپلازی سلول‌های کوپفر، و درجات متغیری از کلستاز می‌باشد. بازسازی<sup>۲</sup> سلول‌های کبدی وجود دارد، و گواه آن وجود اشکال میتوزی متعدد، سلول‌های با هسته چندگانه، و تشکیل "روزت" یا "انگورک کاذب" [pseudoacinar] می‌باشد. ارتشاح تک‌هسته‌ای عمده متشکل از لنفوسیت‌های کوچک است، هرچند پلاسماسل و ائوزینوفیل نیز گهگاه دیده می‌شوند. آسیب سلول‌های کبدی به شکل تخریب سلول‌های کبدی و نکروز آنها، جداسدن سلول‌ها، بادکنکی شدن<sup>۳</sup> سلول‌ها، و تخریب اسیدوفیلیک هپاتوسیت‌ها (که اجسامی موسوم به اجسام کانسیلین<sup>۴</sup> یا آپوپتوزی را تشکیل می‌دهد) دیده می‌شود. هپاتوسیت‌های بزرگی که دارای سیتوپلاسمی با ظاهر شیشه‌مات<sup>۵</sup> می‌باشند ممکن است در عفونت مزمن HBV - اما نه در عفونت حاد - دیده شوند؛ نشان داده شده است که این سلول‌ها حاوی HBsAg می‌باشند و می‌توان به لحاظ شیمیایی - بافت‌شناختی آنها را با اورسئین یا آلدئید فوشین شناسایی نمود. در هپاتیت ویروسی بدون عارضه، داربست رتیولی حفظ می‌شود.

در هپاتیت C، ضایعه بافت‌شناختی مربوطه اغلب از نظر کم‌بودن نسبی التهاب، افزایش چشمگیر در فعال‌سازی سلول‌های مفروش‌کننده سینوزوئیدی، تجمعات سلول‌های

ظهور تنوع شبه‌گونه‌ای، و تنوع توالی HCV امکان فرار ویروس از اقدامات مقابله‌ای سیستم ایمنی میزبان شامل هر دو ایمنی سلولی و هومورال را فراهم می‌کند.

سرانجام، براساس واکنش‌گری متقاطع<sup>۱</sup> بین آنتی‌ژن‌های ویروس (HCV-NS3 و NS5A) و اتوآنتی‌ژن‌های میزبان (سیتوکروم P450 2D6) می‌توان ارتباط هپاتیت C و زیرگروهی از بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن و آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن میکروزومی کبد - کلیه (anti-LKM) را توجیه کرد (فصل ۳۶۲).

### تظاهرات خارج کبدی

به نظر می‌رسد که آسیب بافتی توسط کمپلکس‌های ایمنی، نقشی در پاتوژنز تظاهرات برون کبدی هپاتیت B حاد ایفا می‌نماید. به نظر می‌رسد که سندرم پیش‌درآمدی<sup>۲</sup> شبه ناخوشی سرمی<sup>۳</sup> که گهگاه در هپاتیت B حاد مشاهده می‌شود ناشی از ته‌نشین کمپلکس‌های ایمنی گردش خون، در جدار رگ‌های خونی بافت‌ها باشد که منجر به فعال شدن سیستم کمپلمان و کاهش سطح سرمی آن می‌شود.

در مبتلایان به هپاتیت B مزمن، سایر انواع بیماری کمپلکس ایمنی ممکن است دیده شوند. گلومرولونفریت همراه با سندرم نفروتیک گهگاه مشاهده می‌شود؛ ته‌نشین HBsAg، ایمونوگلوبولین، و C3 در غشای پایه گلومرولی مشاهده شده است. هرچند میزان ابتلا به پلی‌آرتریت گرهی<sup>۴</sup> بسیار کمتر از ۱ درصد مبتلایان به عفونت HBV مزمن می‌باشد، اما HBsAg در سرم ۲۰ تا ۳۰ درصد از مبتلایان به پلی‌آرتریت گرهی وجود دارد (فصل ۳۸۵). در این بیماران، نشان داده شده است که سرخرجه‌های کوچک و متوسط مبتلا، حاوی HBsAg، ایمونوگلوبولین‌ها، و اجزای کمپلمان می‌باشند. درباره یکی دیگر از تظاهرات برون کبدی هپاتیت ویروسی، یعنی کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی (EMC)<sup>۵</sup>، نیز در ابتدا ذکر می‌شد که با هپاتیت B مرتبط است. این اختلال از نظر بالینی با آرتریت (التهاب مفصلی) و واسکولیت پوستی (پورپورای قابل لمس) و گاه گلومرولونفریت و از نظر سرولوژیک با وجود کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون که در برابر سرم رسوب می‌کنند، و شامل بیش از یک رده ایمونوگلوبولینی هستند، مشخص می‌شود (فصل‌های ۳۳۸ و ۳۵۸). بسیاری از مبتلایان به این سندرم دچار بیماری مزمن

1- cross reactivity 2- prodromal

3- serum sickness like syndrome

4- polyarteritis nodosa

5- essential mixed cryoglobulinemia

6- panlobular

7- regeneration

8- ballooning

9- councilman bodies

10- ground glass

برق آسا، اثبات بافت‌شناختی ضرورت می‌یابد، بیوپسی کبد با هدایت آنژیوگرافی و از طریق سیاهرگ ژوگولار انجام می‌شود، به این طریق حتی در حضور اختلال انعقادی شدید می‌توان این اقدام تهاجمی را انجام داد.

مطالعات ایمنی - بافتی - شیمیایی و میکروسکوپ الکترونی، نشان داده‌اند که HBsAg در سیتوپلاسم و غشای سلول‌های کبدی آلوده متمرکز است. در عوض، HBcAg بیشتر در هسته دیده می‌شود، اما گاه مقادیر اندکی از آن در سیتوپلاسم و روی غشای سلول هم دیده می‌شود. محل آنتی‌ژن HDV در هسته هیاتوسیت است، در حالی که آنتی‌ژن‌های HAV، HCV، و HEV در سیتوپلاسم قرار دارند.

### همه‌گیری‌شناسی و مشخصه‌های جهانی

پیش از در دسترس قرار گرفتن آزمون‌های سرولوژیک برای ویروس‌های هپاتیت، همهٔ موارد هپاتیت ویروسی تحت عنوان هپاتیت "عفونی" و یا هپاتیت "سرمی" نامیده می‌شدند. با این وجود، روش‌های سرایت با یکدیگر همپوشانی دارند، و نمی‌توان صرفاً برپایهٔ ویژگی‌های بالینی یا اپیدمیولوژیک تمایز مشخصی بین انواع مختلف هپاتیت ویروسی قائل شد (جدول ۲-۳۶۰). دقیق‌ترین روش برای افتراق انواع مختلف هپاتیت ویروسی از یکدیگر انجام آزمون‌های سرولوژیک اختصاصی است.

**هپاتیت A** این عامل تقریباً فقط از راه مدفوعی - دهانی منتقل می‌شود. بهداشت فردی بد و ازدحام بیش از حد جمعیت، گسترش شخص به شخص HAV را افزایش می‌دهند، و دنبال کردن رد همه‌گیری‌های بزرگ و نیز موارد تک‌گیر، آب، غذا، شیر، توت‌فرنگی و تمشک جنگلی منجمد، پیازهای سبز وارداتی از مکزیکو، و صدف‌های آلوده را به عنوان منشأ نشان داده است. گسترش درون خانواده‌ای و در درون مؤسسات نگهداری (آسایشگاه‌ها) نیز شایع است. مشاهدات اپیدمیولوژیک اولیه حاکی از آن بودند که هپاتیت A گرایش به رخ دادن در اواخر پاییز و اوایل زمستان دارد. در

لنفوئید، وجود چربی (در ژنوتیپ ۳ شایع‌تر است و با افزایش فیروز ارتباط دارد)، و گهگاه، ضایعات مجاری صفراوی که در آنها به‌نظر می‌رسد که سلول‌های پوششی صفراوی، بدون از هم گسیختن غشای پایه بر روی یکدیگر تجمع یافته‌اند، قابل توجه است. گهگاه، استئاتوز میکروزیکولی در هپاتیت D رخ می‌دهد. در هپاتیت E، یکی از ویژگی‌های شایع بافت‌شناختی وجود کلستاز چشمگیر می‌باشد. یک نوع کلستازی از هپاتیت A حاد آهسته برطرف شونده نیز شرح داده شده است.

یک ضایعهٔ بافت‌شناختی شدیدتر، یعنی نکروز کبدی پل زنده<sup>۱</sup>، که نکروز تحت حاد یا درهم‌آمیخته<sup>۲</sup> یا هپاتیت متلاقی<sup>۳</sup> نیز نامیده می‌شود، گهگاه در برخی از مبتلایان به هپاتیت حاد مشاهده می‌شود. "ایجاد پل" بین لوپول‌ها ناشی از وجود مناطق وسیعی از جداشدگی سلول‌های کبدی، همراه با فروریختگی داربست رتیکولینی، می‌باشد. ماهیتاً، این پل متشکل است از رتیکولوم متراکم شده، مواد باقیمانده از التهاب، و سلول‌های کبدی در حال تخریبی که مناطق پورت مجاور، شاخه‌های سیاهرگ باب را به سیاهرگ‌های مرکزی، یا یک سیاهرگ مرکزی را به سیاهرگ مرکزی دیگری پیوند می‌دهند. تصور بر این بوده است که این ضایعه اهمیت پیش‌آگهی دارد؛ در بسیاری از بیماران مبتلا به این ضایعه که در ابتدا شرح داده شدند، یک سیر تحت حاد ظرف چند هفته تا چند ماه به مرگ ختم شد، و یا هپاتیت مزمن شدید و سیروز پس از نکروز پدیدار گشت. بررسی‌های بعدی نتوانسته‌اند بر ارتباط میان نکروز پل زنده و چنین پیش‌آگهی بدی در مبتلایان به هپاتیت حاد صحه بگذارند. بنابراین، هرچند آشکارسازی این ضایعه در مبتلایان به هپاتیت مزمن از لحاظ پیش‌آگهی دارای اهمیت است (فصل ۳۶۲)، اما آشکارسازی آن در خلال هپاتیت حاد کمتر معنی‌دار است، و نمونه‌برداری‌های کبدی جهت شناسایی این ضایعه دیگر به‌طور معمول در مبتلایان به هپاتیت حاد انجام نمی‌شوند. در نکروز بسیار وسیع کبدی<sup>۴</sup> (هپاتیت برق آسا، "آتروفی حاد زرد" <sup>۵</sup>)، ویژگی چشمگیر در بررسی پس از مرگ، مشاهدهٔ یک کبد کوچک، چروکیده و نرم است. بررسی بافت‌شناختی، نکروز بسیار وسیع و جداشدگی سلول‌های کبدی اکثر لوپول‌ها را همراه با فروریختگی وسیع و متراکم شدن داربست رتیکولینی آشکار می‌سازد. وقتی در هپاتیت بسیار شدید یا

1- bridging hepatic necrosis

2- confluent necrosis

3- Interface Hepatitis

4- massive hepatic necrosis

5- acute yellow atrophy

کشورها می‌شوند. هرچند به ندرت هپاتیت A از راه خون منتقل می‌شود، اما چندین همه‌گیری در دریافت‌کنندگان عوامل انعقادی تغلیظ شده، شناسایی شده‌اند. انجام برنامه‌های واکسیناسیون هپاتیت A در ایالات متحده در کودکان ایالاتی که شیوع هپاتیت A در آنها بالاست، بروز سالانه موارد جدید عفونت را بیش از ۷۰٪ کاهش داده است و در آن مناطق موارد جدید عفونت در بالغین جوان بیش از کودکان رخ می‌دهد. در مطالعه اخیر خدمات سلامت عمومی ایالات متحده به نام NHANES در سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۶، شیوع آنتی‌بادی ضد HAV در جمعیت ایالات متحده ۳۵٪ بود که در مقایسه با مطالعه بین سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴، فراوانی ثابتی از عفونت و ایمنی طبیعی را در بزرگسالان بیش از ۱۹ سال نشان داد اما ایمنی ناشی از واکسن در کودکان ۶ تا ۱۹ ساله افزایش یافته است.

**هپاتیت B** از مدت‌ها قبل معلوم شده است که یکی از راههای اصلی انتقال هپاتیت B، تلقیح از راه پوستی است، اما عنوان از رواج افتاده "هپاتیت سرمی" نام دقیقی برای طیف اپیدمیولوژیک امروزی عفونت HBV نمی‌باشد. همان‌گونه که در ذیل به تفصیل شرح داده شده است، قسمت اعظم هپاتیت‌های منتقله از طریق انتقال خون توسط HBV ایجاد نمی‌شوند؛ به علاوه، در نزدیک به دوسوم مبتلایان به هپاتیت حاد B هیچ‌گونه سابقه‌ای از یک تماس قابل شناسایی پوستی وجود ندارد. امروزه می‌دانیم که بسیاری از موارد هپاتیت B از طریق روش‌های غیرپوستی غیرواضح تر یا پوستی مخفی منتقل می‌شوند. HBsAg تقریباً در همه مایعات بدنی بدست آمده از افراد آلوده، شناسایی شده است - و دست‌کم برخی از این مایعات بدنی - که از این میان منی و بزاق از همه چشمگیرترند - هنگامی که از راه پوستی یا غیرپوستی به حیوانات آزمایشگاهی تجویز می‌شوند عفونت‌زا می‌باشند (هرچند کمتر از سرم). در میان راه‌های غیرپوستی انتقال HBV، ثابت شده است که بلع خوراکی راه بالقوه‌ای برای قرارگیری در معرض این ویروس می‌باشد، اما راهی که کارایی آن کاملاً اندک است. از سوی دیگر، دو روش غیرپوستی که گمان می‌رود بیشترین تأثیر را داشته باشند عبارت‌اند از: تماس بسیار نزدیک (به‌ویژه تماس جنسی) و انتقال در دوران حوالی زایمان

مناطق معتدل، همچنان که هر ۵ تا ۲۰ سال یکبار بخش‌های جدیدی از جمعیت غیرایمن پدیدار می‌شوند، امواج همه‌گیری به ثبت می‌رسند؛ با این وجود، در کشورهای توسعه یافته، میزان بروز هپاتیت نوع A رو به کاهش بوده است، که این امر احتمالاً تابعی از بهبود بهداشت عمومی است، و این الگوهای دوره‌ای دیگر مشاهده نمی‌شوند. هیچ‌گونه حالت حامل HAV به دنبال هپاتیت حاد نوع A شناسایی نشده است؛ بقای این ویروس در طبیعت احتمالاً وابسته به عفونت غیرهمه‌گیر، ناآشکار و تحت بالینی خوردن آب یا غذای آلوده یا وارداتی از مناطق اندمیک و/یا آلودگی مرتبط با مخازن محیطی است.

در کل جمعیت، میزان شیوع آنتی-HAV، که نشانگری برای عفونت قبلی HAV است، به عنوان تابعی از سن رو به افزایش جمعیت و وضعیت اجتماعی - اقتصادی رو به افول، افزایش می‌یابد. در سال‌های ۱۹۷۰، شواهد سرولوژیک مبنی بر عفونت قبلی هپاتیت A در حدود ۴۰ درصد از جمعیت‌های شهری ایالات متحده وجود داشتند، که اکثر آنها هرگز به‌خاطر نمی‌آوردند که یک مورد علامتدار هپاتیت داشته باشند. با این وجود، در دهه‌های بعدی، میزان شیوع آنتی-HAV در ایالات متحده رو به کاهش است. در کشورهای رو به توسعه، تماس، عفونت، و مصونیت متعاقب آن در دوران کودکی تقریباً همگانی است. همچنان که فراوانی عفونت‌های تحت بالینی دوران کودکی در کشورهای توسعه یافته کاهش می‌یابد، یک گروه آماری آسیب‌پذیر از بزرگسالان ظهور می‌نماید. هپاتیت A معمولاً در بزرگسالان نشانه‌دارتر است؛ بنابراین، به طور متناقضی، همچنان که فراوانی عفونت HAV کاهش می‌یابد، احتمال بروز ناخوشی‌های آشکار از نظر بالینی، و حتی شدید در جمعیت بزرگسالان آسیب‌پذیر افزایش می‌یابد. مسافرت به مناطق آندمیک، منبع شایعی از عفونت برای بزرگسالان اهل مناطق غیر آندمیک می‌باشد. کانون‌های اپیدمیولوژیک عفونت HAV که اخیراً شناخته شده‌اند، عبارت‌اند از: مهدکودکها، واحدهای مراقبت‌های ویژه نوزادی، مردان همجنس‌گرای بی‌بندوبار، مصرف‌کنندگان مواد مخدر تزریقی و تماس نزدیک با کودکان واکسینه نشده‌ای که به تازگی توسط کشوری پذیرفته شده‌اند که اغلب آنها از کشورهایی که آندمی متوسط تا بالایی برای هپاتیت A دارند، وارد سایر

جدول ۲-۳۶۰ ویژگیهای بالینی و اپیدمیولوژیک هیپاتیت ویروسی					
HEV	HDV	HCV	HBV	HAV	ویژگی
۱۴-۶۰، متوسط ۴۰	۳۰-۱۸۰، متوسط ۶۰-۹۰	۵۰-۱۶۰، متوسط ۵۰	۶۰-۹۰، متوسط ۳۰-۱۸۰	۱۵-۴۵، متوسط ۳۰	نهفتگی (روز)
حاد	تدریجی یا حاد	تدریجی	تدریجی یا حاد	حاد	شروع
موارد اندمیک: بزرگسالان جوان (۲۰ تا ۴۰ سال)؛ موارد تک گیر: بزرگسالان مسن تر (بیش از ۶۰ سال)	هررسی (مشابه HBV)	هررسی، اما در بزرگسالان شایعتر است.	جوانان (جنسی و پوستی)، نوزادان، کودکان نوپا	کودکان، جوانان	ارجحیت سنی
انتقال					
+++	-	-	-	+++	مدفوعی-دهانی
-	+++	+++	+++	غیرمعمول	پوستی
-	+	± a	+++	-	حوالی زمان تولد
-	++	± a	++	±	جنسی
بالینی					
خفیف	گهگاه شدید	متوسط	گهگاه شدید	خفیف	شدت
۱-۲۴٪	۵-۲۰٪ <sup>b</sup>	۱٪	۱-۱۰٪	۱٪	بزرگ آسا
f ندارد	d شایع	شایع (۸۵٪)	گهگاه (۱۰-۱٪) (۹۰٪ از نوزادان)	ندارد	بیشروی به ایزمان
ندارد	g متغیر	۱/۵-۳/۲٪	۱-۳۰٪	ندارد	حامل
ندارد	±	+	+(عقوت نوزادی)	ندارد	سرطان
خوب	حاده، خوب، مزمن، بد	متوسط	با گذشت سن و ناتوانی بدتر می شود.	عالی	پیش آگهی

جدول ۲-۳۶ وژگیهای بالینی و اپیدمیولوژیک هپاتیت و بروسه (ادامه)

ویژگی	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
پیشگیری	Ig واکسن غیرفعال	HBIG واکسن نو ترکیب	ندارد	واکسن HBV (برای حاملین واکسن HBV توصیه نمی شود)	واکسن
درمان	ندارد	اینترفرون لامیوودین Adefovir pegylated اینترفرون Entecavir Telbivudine Tenofovir	اینترفرون pegylated به اضافه telaprevir ، boceprevir	اینترفرون pegylated ± تلاپریویر	ندارد <sup>h</sup>

- a. عمدتاً همراه با عفونت همزمان HIV و سطح بالایی از ویروس در بیمار شاخص؛ خطر حدوداً ۵ درصد است.
- b. بالغ بر ۵٪ در عفونت همزمان حاد HBV/HDV؛ بالغ بر ۲۰٪ در عفونت HDV سوار شده بر عفونت مزمن HBV.
- c. در سراسر جهان و در زیرجمعیت‌های موجود در درون هر کشور به میزان چشمگیری متغیر است؛ رجوع شود به متن.
- d. در عفونت همزمان حاد HBV/HDV، فراوانی ازمان برابر با فراوانی آن در HBV است؛ در عفونت سوار شده HDV، ازمان بالاست و چود دارد.
- e. ۲۰-۱۰٪ در زنان آبستن.
- f. به جز مواردی در دریافت کنندگان کبد آلوده که دچار سرکوب ایمنی هستند یا سایر افراد با سرکوب ایمنی دیده می‌شود.
- g. در کشورهای مدیریت‌اندهای شایع است، در آمریکای شمالی و اروپای غربی نادر است.
- h. در گزارش‌های موردی و مطالعات گذشته‌نگر نشان داده شده است که در افراد با سرکوب ایمنی اِنتِرفرون pegylated و / یا ریبویرین برای درمان هپاتیت E مزمن مؤثر می‌باشد.
- HBIG، ایمونوگلوبولین هپاتیت B. برای سایر اختصارات به متن مراجعه کنید.

(پری ناتال).

عقب‌ماندگان ذهنی، زندانیان، و به میزان کمتر، اعضای خانواده مبتلایان به عفونت مزمن. در اهداکنندگان داوطلبانه خون، میزان شیوع آنتی-HBs (که بازتابی از عفونت قبلی HBV است) بین ۵ تا ۱۰ درصد متغیر است، اما این میزان شیوع در اقشار اجتماعی-اقتصادی پایین‌تر، گروه‌های سنی مسن‌تر، و افراد قرارگرفته در معرض فرآورده‌های خونی (شامل افراد فوق‌الذکر) بالاتر است. به دلیل حساسیت بالای روش‌های غربالگری در پیدا کردن ویروس در خون افراد اهداکننده خون، خطر ابتلا به عفونت هپاتیت B ناشی از دریافت خون، یک در ۲۳۰,۰۰۰ مورد است.

میزان شیوع عفونت، راه‌های انتقال، و رفتارهای انسانی دست به دست هم می‌دهند تا الگوهای همه‌گیری شناختی متفاوتی از عفونت HBV از لحاظ جغرافیایی ایجاد نمایند. در خاور دور و آفریقا، هپاتیت B (که یک بیماری مربوط به نوزادان و کودکان کم سن می‌باشد) از طریق یک چرخه انتقال مادر به نوزاد بقا می‌یابد. در آمریکای شمالی و اروپای غربی، هپاتیت B عمدتاً یک بیماری مربوط به نوجوانی و جوانی می‌باشد، برهه‌ای از زندگی که معمولاً تماس نزدیک جنسی و نیز تماس‌های پوستی تفریحاتی و شغلی رخ می‌دهند. با این وجود تا حدودی این تفاوت بین مناطق با شیوع بالا و مناطق با شیوع پایین به دلیل مهاجرت از نواحی با شیوع بیشتر به نواحی با شیوع کمتر، تقلیل یافته است. تولید واکسن هپاتیت B در سالهای ابتدایی دهه ۱۹۸۰ و انجام برنامه‌های واکسیناسیون سراسری کودکان در بسیاری از کشورها، منجر به کاهش بسیار زیاد (تقریباً ۹۰٪) در بروز موارد جدید عفونت HBV و نیز، عواقب وخیم عفونت مزمن از جمله هپاتوسلولار کارسینوما در آن کشورها شده است. جمعیت‌ها و گروه‌هایی که در آنها غربالگری عفونت HBV توصیه شده در **جدول ۳-۳۶۰** فهرست‌بندی شده است.

**هپاتیت D** آلودگی به HDV توزیعی جهانی دارد، اما دو الگوی اپیدمیولوژیک برای آن وجود دارد. در کشورهای مدیترانه‌ای (آفریقای شمالی، جنوب اروپا، خاورمیانه)، عفونت HDV در میان افراد مبتلا به هپاتیت B، آندمیک می‌باشد، و این بیماری عمدتاً از طریق روش‌های غیرپوستی (به‌ویژه تماس نزدیک شخصی) منتقل می‌شود. در مناطق غیر آندمیک، از قبیل ایالات متحده و اروپای شمالی، عفونت HDV منحصر به افرادی است که مکرراً در معرض خون

در کشورهای واقع در جنوب صحرای آفریقا، گمان می‌رود که تماس بسیار نزدیک در بین کودکان نوپا سهم مؤثری در حفظ فراوانی بالای هپاتیت B در این جمعیت دارد. انتقال در دوران حوالی زایمان عمدتاً در شیرخواران متولد از مادران با هپاتیت B مزمن یا (به‌ندرت) مادران مبتلا به هپاتیت B حاد در خلال سه‌ماهه سوم آبستنی یا در خلال اوایل دوره پس از زایمان رخ می‌دهد. انتقال در دوران حوالی زایمان در آمریکای شمالی و اروپای غربی نادر است اما در خاور دور و کشورهای رو به توسعه با فراوانی بسیار رخ می‌دهد و مهمترین طریق بقای HBV می‌باشد. هرچند روش دقیق انتقال در دوران حوالی زایمان شناخته نشده است، و هرچند حدوداً ۱۰ درصد از عفونت‌ها ممکن است در درون رحم کسب شده باشند، اما شواهد اپیدمیولوژیک حاکی از آن هستند که اکثر عفونت‌ها حدوداً در زمان وضع حمل رخ داده و ربطی به شیردادن مادر ندارند. احتمال انتقال HBV در دوره حوالی زایمان با وجود HBeAg و سطح بالای همانندسازی ویروسی همبستگی دارد؛ ۹۰ درصد از مادران HBeAg مثبت و تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد از مادران آنتی HBeAg مثبت، عفونت HBV را به فرزندانشان منتقل می‌کنند. در اکثر موارد، عفونت حاد در نوزادان از نظر بالینی بدون نشانه است، اما بسیار محتمل است که کودک به‌طور مزمن عفونی باقی بماند.

بیش از ۴۰۰-۳۵۰ میلیون حامل HBsAg موجود در جهان مخزن اصلی هپاتیت B را در انسان تشکیل می‌دهند. وجود HBsAg سرمی در جمعیت‌های طبیعی در ایالات متحده و اروپای غربی نادر است (۰/۱ تا ۰/۵ درصد)؛ با این وجود، شیوع تا حداکثر ۵ تا ۲۰ درصد در خاور دور و در برخی کشورهای گرمسیری و در مبتلایان به سندرم داون، جذام لیروماتو، لوسمی، بیماری هاجکین، پلی‌آرتریت گرهی، مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی که تحت همودیالیز می‌باشند، و معتادین به مواد مخدر تزریقی یافت شده است. سایر گروه‌هایی که میزان بالایی از عفونت HBV دارند عبارت‌اند از: همسران افراد مبتلا به عفونت حاد، افرادی که از نظر جنسی بی‌بندوبار هستند (به‌ویژه مردان همجنس‌گرای بی‌بند و بار)، کارکنان خدمات بهداشتی که در معرض خون قرار گرفته‌اند، افرادی که نیاز به انتقال مکرر خون به‌ویژه، فرآورده‌های خونی تقلیط و انبارشده دارند (مثلاً، مبتلایان به هموفیلی)، ساکنین و خدمه مؤسسات مراقبت ویژه

عفونت‌های ثانویه در کسانی که قبلاً به HBV آلوده شده‌اند - ممکن است تمایزهای موجود بین مناطق آندمیک و غیر آندمیک را دچار ابهام سازند. در مقیاس جهانی، عفونت HDV از پایان دهه ۱۹۹۰ رو به کاهش گذاشته است. حتی در ایتالیا، که یک ناحیه اندمیک برای HDV است، رعایت موازین بهداشت عمومی برای کنترل عفونت HBV، باعث شد در دهه ۱۹۹۰، شیوع عفونت HDV با کاهش ۱/۵ درصدی در سال مواجه شود. هنوز فراوانی عفونت HDV در طول اولین دهه قرن ۲۱ به زیر سطحی که در دهه ۱۹۹۰ رسیده بود، نرسیده است و ذخایر همچنان توسط موارد عفونی شده در سال‌های ۱۹۸۰-۱۹۷۰ و نیز مهاجرت از کشورهای اندمیک به کمتر اندمیک پایدار باقی مانده است.

**هپاتیت C** غربالگری معمول اهداکنندگان خون از نظر وجود HBsAg و حذف منابع تجاری خون در سال‌های اوایل دهه ۱۹۷۰، فراوانی هپاتیت مرتبط با انتقال خون را کاهش داد، اما آن را ریشه کن نکرد. در خلال دهه ۱۹۷۰، احتمال ابتلا به هپاتیت پس از دریافت خونی که داوطلبانه اهدا شده و از نظر HBsAg غربالگری شده است، حدوداً ۱۰ درصد به ازای هریمار (حداکثر ۰/۹ درصد به ازاء هرواحد خون تزریق شده) بود. ۹۰ تا ۹۵ درصد از این موارد، برپایه رد سرولوژیک وجود هپاتیت A و B، تحت عنوان هپاتیت "غیر A، غیر B" رده‌بندی می‌شدند. در بیمارانی که نیاز به انتقال فرآورده‌های pooled یا تجمعی (از قبیل عوامل انعقادی تغلیظ شده) داشتند، این خطر حتی بیشتر (۲۰ تا ۳۰ درصد) بود.

در خلال دهه ۱۹۸۰، خون ندادن داوطلبانه افراد مبتلا به عوامل خطر ساز از نظر ایدز و سپس ظهور روش‌های غربالگری اهداکنندگان از نظر وجود آنتی-HIV، احتمال بروز هپاتیت مرتبط با انتقال خون را بیش از پیش کاهش داد و به زیر ۵ درصد رساند. در اواخر دهه ۱۹۸۰ و اوایل دهه ۱۹۹۰، نخست ظهور آزمون‌های غربالگر "جانشین" برای هپاتیت غیر A، غیر B [آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آنتی-HBc، که ثابت شده است هر دو، آن دسته از اهداکنندگان خون را که به احتمال بیشتری هپاتیت غیر A، غیر B را به افراد دریافت‌کننده منتقل می‌نمایند شناسایی می‌کنند] و متعاقباً، پس از کشف HCV، ظهور روش‌های ایمنی‌سنجی (immunoassay) نسل اول برای آنتی-HCV، فراوانی هپاتیت مرتبط با انتقال خون را بیش از پیش

**جدول ۳-۳۶۰ جمعیت‌های در معرض خطری که غربالگری عفونت HBV در آنها توصیه می‌شود**

افرادی که در کشورها/ نواحی با شیوع بالا ( $\geq 8\%$ ) و متوسط ( $\geq 2\%$ ) عفونت HBV متولد شده‌اند که شامل مهاجران و کسانی است که به فرزندی پذیرفته شده‌اند و نیز افراد متولد ایالات متحده که در شیرخوارگی واکسینه نشده‌اند و والدین آنها مهاجرین از نواحی با اندمیسینه بالای HBV می‌باشد.

تماس خانگی و جنسی با افراد مبتلا به هپاتیت B کودکانی که از مادران HBsAg مثبت متولد شده‌اند افرادی که از مواد تزریقی استفاده می‌کنند افراد دارای تماس‌های جنسی متعدد یا سابقه بیماری منتقله از راه جنسی مردان هم‌جنس‌باز ساکنین مراکز بازپروری افراد با AST یا ALT بالا اهداکنندگان خون، پلاسما، عضو، بافت، منی بیماران مبتلا به عفونت HCV یا HIV بیماران همودیلیزی زنان حامله افرادی که منبع خون یا مایعات بدن هستند که اندیکاسیون بروفیلاکسی بعد از تماس خواهد بود (مانند فرو رفتن سر سوزن، مواجهه مخاطی، تجاوز جنسی) بیمارانی که نیازمند درمان سرکوب‌کننده ایمنی یا سیتوتوکسیک هستند (شامل درمان anti-TNF $\alpha$  برای اختلالات روماتولوژیک یا اختلالات انهایمی روده)

و فرآورده‌های خونی قرارگرفته‌اند، که این افراد عمدتاً معتادین به مواد مخدر تزریقی و مبتلایان به هموفیلی می‌باشند. عفونت HDV می‌تواند از طریق معتادین به مواد مخدر یا از طریق مهاجرت افراد از مناطق اندمیک به مناطق غیر آندمیک وارد یک جمعیت شود. بدین ترتیب، آن دسته از الگوهای مهاجرت جمعیت و رفتار انسانی که تماس پوستی را تسهیل می‌نمایند، نقش مهمی در ورود و تقویت عفونت HDV [در یک جمعیت خاص] ایفا می‌کنند. گهگاه، همه‌گیری‌شناسی مهاجرتی هپاتیت D، خود را به صورت همه‌گیری‌های انفجاری هپاتیت شدید، از قبیل همه‌گیری‌هایی که در روستاهای دوردست آمریکای جنوبی و نیز در مراکز شهری واقع در ایالات متحده رخ داده‌اند، نشان می‌دهد. سرانجام این که، چنین همه‌گیری‌هایی از هپاتیت D - خواه عفونت‌های توأم با هپاتیت B حاد و خواه

عامل خطر ساز شناخته شده؛ ۰.۵ درصد از افرادی که داوطلبانه اهدای خون می‌نمایند؛ و طبق تازه‌ترین بررسی که بین سال‌های ۱۹۹۹ و ۲۰۰۲ انجام شد، ۱/۶ درصد از کل جمعیت ایالات متحده به معنای ۴/۱ میلیون نفر؛ (۳/۲ میلیون نفر مبتلا به ویروسی) دیده می‌شوند که تعداد زیادی از آنها از وجود عفونت‌شان آگاه نبودند. علاوه بر این، چنین جمعیت‌های مورد بررسی شامل گروه پرخطر مثل افراد زندانی و کسانی که مصرف‌کننده فعال مواد مخدر تزریقی هستند، نمی‌باشند که به این موضوع اشاره می‌کند که شیوع واقعی خیلی بیشتر از این میزان است. عفونت HCV بطور مشابه در اکثر کشورهای جهان، شیوع دارد و در سراسر جهان، ۱۷۰ میلیون نفر به این بیماری مبتلا هستند. اما در برخی کشورها، شیوع این بیماری به صورت غیرعادی بالاتر است، بطور مثال در مصر، بیش از ۲۰٪ از جمعیت در بعضی شهرها آلوده هستند (در افرادی که قبل از سال ۱۹۶۰ به دنیا آمده‌اند، شیوع آن حتی به ۵۰٪ می‌رسد). این شیوع بالا در مصر، به آلوده بودن وسایل مورد استفاده در پزشکی و تزریقات غیرایمن در دهه ۱۹۵۰ تا ۱۹۸۰ (در طول تلاش برای ریشه کنی شistosomiasis توسط داروی تهوع‌آور داخل وریدی تار تار) مربوط می‌شود. در ایالات متحده، در آمریکایی‌های آفریقایی و مکزیکی تبار، شیوع عفونت HCV بالاتر است. بین سالهای ۱۹۸۸ و ۱۹۹۴، بیشترین شیوع بیماری در بین مردان ۳۰ تا ۴۰ ساله بود ولی در مطالعه‌ای که در بین سالهای ۱۹۹۹ و ۲۰۰۲ انجام گرفت، مشخص شد اوج شیوع بیماری به سنین ۴۰ تا ۴۹ ساله تغییر مکان داده است. افزایش در مرگ و میر مرتبط با هپاتیت C به موازات این تغییر پیش‌رفته است و از سال ۱۹۹۵ به ویژه در گروه سنی ۴۵ تا ۶۵ ساله افزایش یافته است. بنابراین، علیرغم کاهش ۸۰ درصدی در بروز موارد جدید عفونت ویروسی هپاتیت C در طی دهه ۱۹۹۰، شیوع این عفونت در بین گروه‌های سنی که ۳ تا ۴ دهه پیشتر و در طی دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ (عمدتاً در نتیجه تلقیح به خود حین مصرف مواد مخدر تزریقی) به این بیماری مبتلا شده بودند، ثابت باقی مانده بود. از آنجاکه مرگ در اثر عفونت HIV بعد از سال ۱۹۹۹ کاهش یافت، مرگ و میر مرتبط با سن در اثر عفونت HCV در سال ۲۰۰۷ از HIV پیشی گرفت؛ بیش از ۷۰٪ مرگ‌های مرتبط با HCV در دوره افزایش جمعیت در بین افرادی که در سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵ به دنیا آمدند رخ

کاهش دادند. تحلیل آینده‌نگری که بین سال‌های ۱۹۸۶ و ۱۹۹۰ درباره هپاتیت مرتبط با انتقال خون به اجرا درآمد، نشان داد که پس از ظهور آزمون جانشین، میزان بروز هپاتیت مرتبط با انتقال خون در یک بیمارستان دانشگاهی شهری از حد پایه ۳/۸ درصد به ازای هر بیمار (۰/۴۵ درصد به ازای هر واحد خون تزریق شده) به ۱/۵ درصد به ازای هر بیمار (۰/۱۹ درصد به ازای هر واحد) و پس از ظهور سنجش‌های آنتی-HCV نسل اول، به ۰/۶ درصد به ازای هر بیمار (۰/۰۳ درصد به ازای هر واحد) کاهش یافته است. پیدایش روش‌های ایمنی‌سنجی آنتی-HCV نسل دوم، فراوانی هپاتیت C مرتبط با انتقال خون را تقریباً به سطوح غیرقابل اندازه‌گیری، ۱ در ۱۰۰,۰۰۰، تقلیل داده است و این پیشرفت، با کاربرد روش‌های ایمنی‌سنجی آنتی HCV نسل سوم و تست اتوماتیک PCR برای HCV-RNA در خون افراد دهنده خون، باز هم رو به افزایش است و به ۱ در ۲/۳ میلیون انتقال خون رسیده است.

هپاتیت C، علاوه بر آن که از طریق انتقال خون منتقل می‌گردد، می‌تواند از طریق سایر روش‌های پوستی (از قبیل تزریق مواد مخدر وریدی به خود) انتقال یابد. به علاوه، این ویروس می‌تواند از طریق تماس شغلی با خون انتقال یابد، و احتمال ابتلا به عفونت در بخش‌های همودلیز افزایش می‌یابد. هرچند در نتیجه غربالگری اهداکنندگان خون، فراوانی هپاتیت C مرتبط با انتقال خون کاهش یافت، اما تا اوایل دهه ۱۹۹۰ فراوانی کلی هپاتیت C ثابت بود بعد از آن، فراوانی کلی هپاتیت C به موازات کاهش تعداد موارد جدید مصرف‌کنندگان مواد مخدر داخل وریدی به میزان ۸۰٪ کاهش یافت. پس از حذف واحدهای پلاسما آنتی-HCV مثبت از ذخیره اهدا، موارد نادر تک‌گیری از هپاتیت C در میان افراد دریافت‌کننده فرآورده‌های ایمونوگلوبولین جهت مصرف داخل وریدی (اما نه درون ماهیچه‌ای) دیده شده است.

شواهد سرولوژیک دال بر عفونت HCV در بیش از ۹۰ درصد از مبتلایان به هپاتیت مرتبط با انتقال خون که تقریباً همگی آنها مربوط به قبل از سال ۱۹۹۲ هستند (در این سال آزمون‌های HCV نسل دوم معرفی گردیدند)، مبتلایان به هموفیلی و سایر افرادی که عوامل انعقادی دریافت کرده‌اند، و مصرف‌کنندگان مواد مخدر داخل وریدی؛ ۶۰ تا ۷۰ درصد از مبتلایان به هپاتیت غیر A غیر B تک‌گیر (در غیاب یک

**جدول ۴-۳۶۰ جمعیت‌های در معرض خطری که غربالگری عفونت HCV در آنها توصیه می‌شود**

افرادی که بین سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵ متولد شده‌اند  
افراد استفاده‌کننده از مواد تزریقی در هر زمانی  
افراد با عفونت HIV  
هموفیلی‌های درمان‌شده با کسانتره فاکتور انعقادی قبل از سال ۱۹۸۷  
بیماران همودالبزی به صورت طولانی مدت  
بیماران با سطوح آمینوترانسفراز افزایش یافته غیرقابل توجه  
انتقال خون یا دریافت پیوند قبل از ماه جولای سال ۱۹۹۲  
دریافت خون یا اعضا از دهنده‌ای که هیپاتیت C مثبت داشته است  
بچه‌های متولدشده از مادران مبتلا به هیپاتیت C  
مراقبین بهداشت و سلامت عمومی و کارکنان اورژانس پس از فرورفتن  
سوزن یا تماس مخاطی با خون آلوده به HCV  
شرکای جنسی افراد مبتلا به هیپاتیت C

داد. در مقایسه با شیوع ۱/۶ درصدی عفونت HCV در جمعیت کل، شیوع در افرادی که بین سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵ به دنیا آمدند ۳/۲ درصد (سه چهارم کل افراد آلوده) بود. بنابراین در سال ۲۰۱۲، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها توصیه کرد که تمام افرادی که بین سال‌های ۱۹۴۵ و ۱۹۶۵ به دنیا آمده‌اند بدون ارزیابی احتمال خطر، از نظر هیپاتیت C غربالگری می‌شوند. این توصیه هزینه - اثر بخشی مناسبی داشت و پیش بینی شد که ۸۰۰,۰۰۰ فرد مبتلا را شناسایی کند. از آنجا که داروهای ضد ویروسی بسیار مؤثری در دسترس می‌باشند، این غربالگری پتانسیل پیشگیری از ۲۰۰,۰۰۰ مورد سیروز و ۴۷,۰۰۰ مورد کارسینوم سلول کبدی و ۱۲۰,۰۰۰ مرگ ناشی از هیپاتیت را خواهند داشت.

هیپاتیت C، ۴۰ درصد از موارد بیماری مزمن کبدی و شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد را تشکیل می‌دهد و تخمین زده می‌شود سالانه مسؤول ۸۰۰۰ تا ۱۰,۰۰۰ مرگ در ایالات متحده باشد. توزیع ژنوتیپ‌های HCV در نقاط مختلف دنیا با یکدیگر متفاوت است. ژنوتیپ ۱، شایع‌ترین ژنوتیپ در سراسر جهان است. این ژنوتیپ در ایالات متحده، ۷۰٪ موارد عفونت هیپاتیت C را تشکیل می‌دهد و ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، مسؤول ۳۰٪ باقیمانده هستند. شیوع ژنوتیپ ۱ در بین سیاهان آمریکا، از این هم بالاتر است و به ۹۰٪ می‌رسد. ژنوتیپ غالب در مصر، ژنوتیپ ۴ است. ژنوتیپ ۵، در آفریقای جنوبی و ژنوتیپ ۶، در هنگ‌کنگ و ژنوتیپ ۷ در آفریقای مرکزی دیده می‌شوند. اهداکنندگان خون بدون علامتی که آنتی-HCV قابل اثبات در گردش دارند و تقریباً ۳۰-۲۰٪ از موارد هیپاتیت C حاد، متعلق به گروه‌های پرخطر نمی‌باشند. اگرچه، بسیاری از این اهداکنندگان خون در صورتی که با دقت مورد پرسش قرار گیرند، رفتارهای پرخطر داشته‌اند.

عفونت HCV، به عنوان یک عفونت انتقال‌یابنده از طریق خون، بطور بالقوه ممکن است از طریق جنسی یا در دوره حوالی زایمان منتقل شود، اگرچه این دو روش برای انتقال HCV کارآیی ندارند. هرچند ۱۰٪ تا ۱۵٪ از مبتلایان به هیپاتیت C حاد، منابع جنسی احتمالی عفونت داشته‌اند، اما اکثر مطالعات نتوانسته‌اند سرایت جنسی HCV را ثابت کنند. خطر بروز انتقال جنسی (عمدتاً در کسانی که

همبسترهای متعدد دارند و به بیماری‌های آمیزشی مبتلا هستند و به ندرت در زوج‌های تک‌همسر) و انتقال در دوره حوالی زایمان صرفاً در حدود ۵ درصد است (این میزان در یک مطالعه آینده‌نگر در افرادی که تنها یک شریک جنسی دارند، ۱٪ گزارش شد) که این میزان نسبت به عفونت‌های HIV و HBV بسیار کمتر است. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که انتقال جنسی تنها محدود به زیر گروه‌هایی از افراد با چند شریک جنسی و مبتلا به بیماری‌های منتقله از راه جنسی است. شیردهی، خطر انتقال عفونت HCV از مادر آلوده به نوزاد را افزایش نمی‌دهد. عفونت کارکنان بهداشتی نسبت به جمعیت عمومی، بطور قابل توجهی بیشتر نیست؛ با این حال، احتمال ابتلا به عفونت HCV به علت فرورفتن اتفاقی سرسوزن به پوست، در کارکنان بهداشتی بیشتر است (احتمال ابتلا توسط این روش حدود ۳ درصد است). انتقال عفونت از طریق تماس‌های خانگی نادر است.

علاوه بر افرادی که بین سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵ به دنیا آمده‌اند، احتمال عفونت HCV در گروه‌های دیگری از افراد نیز بالاست که در **جدول ۴-۳۶۰** فهرست شده است. در همه افرادی که ایمنی آنها سرکوب شده است، سطح آنتی-HCV ممکن است غیرقابل ردیابی باشد، و تشخیص ممکن است مستلزم انجام آزمون از نظر وجود HCV RNA باشد. اگرچه موارد جدید هیپاتیت C حاد نادر هستند، اما موارد جدید این بیماری در بین افرادی که به‌ظاهر سالم بوده و ۳ یا ۴ دهه قبل، مواد مخدر تزریقی را تجربه کرده‌اند، شایع است. معمولاً

## ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی

**علائم و نشانه‌ها** هپاتیت حاد ویروسی پس از یک دوره نهفتگی که برحسب نوع عامل مسئول آن متغیر است رخ می‌دهد. عموماً، دوره نهفتگی برای هپاتیت A از ۱۵ تا ۴۵ روز (متوسط ۴ هفته)، برای هپاتیت B و D از ۳۰ تا ۱۸۰ روز (متوسط ۸ تا ۱۲ هفته)، برای هپاتیت C از ۱۵ تا ۱۶۰ روز (متوسط ۷ هفته)، و برای هپاتیت E از ۱۴ تا ۶۰ روز (متوسط ۵ تا ۶ هفته) متغیر است. علائم پیش‌درآمدی<sup>۱</sup> هپاتیت حاد ویروسی، عمومی بوده و کاملاً متغیراند. علائم عمومی بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ، خستگی، رنجوری، دردهای مفصلی، دردهای ماهیچه‌ای، سردرد، نورگریزی (photophobia)، فارنژیت، سرفه، و زکام (coryza) ممکن است ۱ تا ۲ هفته پیش از بروز زردی دیده شوند. تهوع، استفراغ، و بی‌اشتهایی غالباً با تغییراتی در بویایی و چشایی مرتبط می‌باشند. وجود یک تب خفیف بین ۳۸-۳۹°C (۱۰۲-۱۰۳°F) در هپاتیت A و E شایع‌تر از هپاتیت B یا C است، مگر هنگامی که یک سندرم شبه بیماری سرم، طلیعه‌دار بروز هپاتیت B باشد؛ به ندرت، یک تب ۳۹.۵ تا ۴۰°C (۱۰۳-۱۰۴°F) ممکن است نشانه‌های عمومی فوق‌الذکر را همراهی نماید. بیمار ممکن است بین ۱ تا ۵ روز قبل از ظهور زردی بالینی، متوجه وجود ادرار تیره‌رنگ و مدفوع گلی‌رنگ (به رنگ خاک یا کمرنگ - م) در خود شده و آن را ذکر نماید.

با ظهور زردی بالینی، نشانه‌های عمومی پیش‌درآمدی معمولاً کاهش می‌یابند، اما در برخی بیماران کاهش وزن مختصر (۲.۵ تا ۵ kg) شایع است و ممکن است در تمام مدت مرحله زردی ادامه داشته باشد. کبد، بزرگ و در لمس حساس (دردخیز) می‌شود و ممکن است با درد و ناراحتی در ربع فوقانی راست شکم همراه باشد. به ندرت، بیماران با یک تابلوی کلستازی مراجعه می‌کنند، که با انسداد صفراوی برون‌کبدی اشتباه می‌شود. بزرگی طحال و گره‌های لنفاوی گردنی در ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به هپاتیت حاد وجود دارند. به ندرت، تعداد اندکی آنژیوم عنکبوتی در خلال مرحله زردی پدیدار شده و طی دوره نقاهت ناپدید می‌شوند. در خلال مرحله بهبودی<sup>۲</sup>، نشانه‌های عمومی ناپدید می‌شوند، اما معمولاً درجاتی از بزرگی کبد و برخی ناهنجاری‌ها در آزمون‌های بیوشیمیایی کبد هنوز هم موجود

این موارد سال‌ها مخفی باقی می‌مانند تا آنکه به وسیله غربالگری آزمایشگاهی برای بررسی‌های معمول پزشکی، درخواست بیمه، و اهدای خون کشف می‌شوند. با این که در مجموع، بروز سالانه موارد جدید عفونت HCV کاهش داشته است، میزان عفونت‌های جدید از سال ۲۰۰۲ تا جوانان ۱۵ تا ۲۴ ساله مصرف‌کننده مواد مخدر تزریقی افزایش داشته است و بیش از دو سوم تمام موارد حاد را تشکیل داده است. این افراد آموزش‌های لازم از نظر احتیاط جهت پیش‌گیری از عفونت‌های منتقله از راه خون را دریافت نکرده‌اند.

**هپاتیت E** هپاتیت E در هندوستان، آسیا، آفریقا، خاورمیانه، و آمریکای مرکزی شناسایی شده است و از نظر شیوه انتشار آن که عمدتاً روده‌ای است، مشابه هپاتیت A می‌باشد. مواردی که اغلب شناسایی می‌شوند پس از آلوده‌شدن منابع آب (مثلاً پس از سیل‌های ناشی از بارندگی‌های موسمی شدید) رخ می‌دهند، اما موارد تک‌گیر منفرد نیز دیده می‌شوند. یکی از ویژگی‌های همه‌گیری‌شناختی HEV که آن را از سایر عوامل روده‌ای متمایز می‌سازد، این است که گسترش ثانویه شخص به شخص آن از افراد آلوده به افرادی که در تماس نزدیک با آنها هستند، نادر می‌باشد. همه‌گیری‌های کانونی بزرگ منتقله از طریق آب در مناطق اندمیک، در اثر ژنوتیپ ۱ و ۲ و در جمعیتی که نسبت به HAV ایمن هستند رخ می‌دهد، بیشتر بزرگسالان جوان را درگیر می‌کند و ۳۰ تا ۸۰٪ از شیوع آنتی‌بادی را تشکیل می‌دهند. هپاتیت E حاد علامت‌دار از نظر بالینی در خارج از مناطق اندمیک شناخته شده (مثلاً در ایالات متحده) بسیار نادر است؛ با این حال در مطالعه NHANES که طی سال‌های ۱۹۸۸ تا ۱۹۹۴ توسط خدمات سلامت عمومی ایالات متحده انجام شد، شیوع آنتی‌بادی ضد HEV ۲۱٪ بود که نشان دهنده عفونت تحت بالینی توسط ژنوتیپ‌های ۳ و ۴ و اغلب در مردان مسن‌تر (بالای ۶۰ سال) می‌باشد. در مناطق غیر اندمیک، به ندرت HEV موجب هپاتیت تک‌گیر می‌شود؛ با این حال، مواردی که از مناطق اندمیک وارد شدند در ایالات متحده یافت شده‌اند. شواهد حاکی از وجود یک مخزن حیوانی برای هپاتیت E عمدتاً در خوک‌ها بوده است که ممکن است عامل اکثر عفونت‌های تحت بالینی در مناطق غیر اندمیک باشد.

می‌باشند. مدت زمان مرحلهٔ پس از زردی متغیر است (از ۲ تا ۱۲ هفته) و معمولاً در هپاتیت حاد B و C طولانی‌تر است. انتظار می‌رود ۱ تا ۲ ماه پس از همهٔ موارد هپاتیت A و E و ۳ تا ۴ ماه پس از ظهور زردی در سه چهارم از موارد غیرعارضه‌دار و خودمحدود هپاتیت B و C، بهبود کامل بالینی و بیوشیمیایی پدیدار شود. هپاتیت حاد B در ۹۹-۹۵٪ و هپاتیت C، فقط در ۱۵٪ بزرگسالان سالم خود-محدود است. در باقی موارد، بهبود بیوشیمیایی ممکن است به تأخیر بیافتد. درصد قابل‌ملاحظه‌ای از مبتلایان به هپاتیت ویروسی هرگز دچار زردی نمی‌شوند.

عفونت با HDV می‌تواند در حضور عفونت حاد یا مزمن HBV رخ دهد؛ طول مدت عفونت HBV مدت زمان عفونت HDV را تعیین می‌کند. هنگامی که عفونت حاد HDV و HBV به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهند، ویژگی‌های بالینی و بیوشیمیایی مربوطه ممکن است از ویژگی‌های عفونت HBV به تنهایی قابل تمایز نباشند، هرچند گهگاه ویژگی‌های نوع نخست شدیدتر می‌باشند. برخلاف عفونت حاد HBV، عفونت مزمن HBV می‌تواند همانندسازی HDV را بطور نامحدود تداوم بخشد. این امر می‌تواند هنگامی رخ دهد که عفونت HDV حاد در حضور یک عفونت حاد و بدون بهبودی HBV رخ دهد. در بیشتر موارد، عفونت حاد HDV هنگامی مزمن می‌شود که بر روی یک عفونت مزمن زمینه‌ای HBV سوار شود. در این قبیل موارد، عفونت سوارشدهٔ HDV به صورت یک دورهٔ تشدید بالینی یا یک حملهٔ مشابه هپاتیت حاد ویروسی در شخصی که از قبل به‌طور مزمن به HBV آلوده بوده است، پدیدار می‌شود. ابتدا به عفونت سوارشدهٔ HDV در یک بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن، اغلب منجر به بدتر شدن وضعیت بالینی می‌شود (به قسمت‌های بعدی مراجعه کنید).

**ویژگی‌های آزمایشگاهی** افزایش — تغییر آمینوترانسفرازهای سرمی AST و ALT (که سابقاً SGOT و SGPT نامیده می‌شدند) در خلال مرحلهٔ پیش‌درآمدی هپاتیت حاد ویروسی دیده می‌شود که مقدم بر بالا رفتن سطح بیلی‌روبین می‌باشد (شکل‌های ۲-۳۶۰ و ۴-۳۶۰). با این وجود، سطح این آنزیم‌ها در مرحلهٔ حاد ارتباط دقیقی با میزان آسیب سلول‌های کبدی ندارد. سطح اوج آنها از ۴۰۰ IU تا ۴۰۰۰ IU یا بیشتر متغیر است؛ سطح این آنزیم‌ها معمولاً هنگامی به این حد می‌رسد که بیمار از نظر بالینی دچار زردی باشد و در خلال مرحلهٔ بهبود هپاتیت حاد به تدریج کاهش می‌یابد. تشخیص هپاتیت بدون زردی، مبتنی بر ویژگی‌های بالینی و بالا رفتن آمینوترانسفرازها می‌باشد.

زردی معمولاً هنگامی که میزان بیلی‌روبین سرم از  $43 \mu\text{mol/L}$  ( $2.5 \text{mg/dL}$ ) تجاوز می‌نماید در صلبیه یا پوست قابل رؤیت است. هنگامی که زردی پدیدار می‌شود، بیلی‌روبین سرم نوعاً به سطوحی بین ۸۵ تا  $340 \mu\text{mol/L}$  ( $5-20 \text{mg/dL}$ ) افزایش می‌یابد. بیلی‌روبین سرم ممکن است علیرغم کاهش سطح آمینوترانسفرازهای سرم همچنان بالا رود. در اکثر موارد، بیلی‌روبین تام به‌طور مساوی بین اجزای کژوگه و غیرکژوگه تقسیم می‌شود. محتمل‌تر است که سطوح بیلی‌روبین بالای  $340 \mu\text{mol/L}$  ( $20 \text{mg/dL}$ ) که تا اواخر سیر هپاتیت ویروسی امتداد داشته و پابرجا باقی بمانند، با بروز بیماری شدید مرتبط باشند. با این وجود، در برخی از بیمارانی که کم‌خونی همولیتیک زمینه‌ای، از قبیل

علاوه بر عفونت‌های ثانویه توسط سایر ویروس‌های هپاتیت، رویدادهای بالینی حاد شبه‌هپاتیتی در مبتلایان به هپاتیت B مزمن ممکن است همراه با تبدیل سرمی خودبه‌خودی از HBeAg به آنتی-HBe یا فعال شدن مجدد خودبه‌خودی دیده شوند، یعنی عفونت از حالت عفونت غیرهمانندسازی به حالت همانندسازی<sup>۱</sup> تغییر می‌کند. این قبیل فعال‌شدن‌های مجدد ممکن است در آن دسته از مبتلایان به عفونت مزمن HBV که ایمنی آنها جهت مقاصد درمانی سرکوب شده است، هنگامی که داروهای

۱- replicative

می باشد متفاوت است. اتوانتی بادی های ایجاد شده در هپاتیت ویروسی، غیر اختصاصی می باشند و می توانند با سایر بیماری های ویروسی و سیستمیک نیز مرتبط باشند. برعکس، آنتی بادی های اختصاصی ویروس، که در خلال عفونت با ویروس هپاتیت و پس از آن پدیدار می شوند، نشانگرهای سرولوژیکی می باشند که از نظر تشخیصی حائز اهمیت اند.

همان گونه که قبلاً ذکر شد، آزمون های سرولوژیکی موجود می باشند که با آنها می توان تشخیص هپاتیت A، B، C و D را مسجل ساخت. آزمون هایی جهت سنجش HAV مدفوعی یا سرمی به طور معمول در دسترس نمی باشند. بنابراین، تشخیص هپاتیت A مبتنی بر شناسایی IgM ضد HAV در خلال ناخوشی حاد می باشد (شکل ۲-۳۶۰ را ببینید). وجود فاکتور روماتوئید ممکن است باعث بروز نتایج مثبت کاذب در این آزمون شود.

تشخیص عفونت HBV معمولاً با شناسایی HBsAg در سرم محقق می شود. به ندرت، سطوح HBsAg به قدری پایین هستند که در خلال عفونت حاد HBV قابل ردیابی نمی باشند (حتی با روش های ایمنی سنجی بسیار حساس نسل حاضر). در این قبیل موارد، تشخیص را می توان از طریق وجود آنتی - HBe از نوع IgM مسجل ساخت.

عیار HBsAg رابطه چندانی با شدت بیماری بالینی ندارد. در واقع، ممکن است همبستگی معکوسی بین غلظت سرمی HBsAg و میزان آسیب سلول های کبدی وجود داشته باشد. مثلاً، عیارهای مربوطه در بیمارانی که دچار سرکوب ایمنی هستند از همه بالاتر، در بیماری مزمن کبدی، پایین تر (اما در هپاتیت مزمن خفیف بالاتر از هپاتیت مزمن شدید است)، و در هپاتیت حاد برق آسا، بسیار پایین هستند. این مشاهدات حاکی از آنند که در هپاتیت B، میزان آسیب سلول های کبدی و سیر بالینی احتمالاً بیشتر با تغییرات ایجاد شده در پاسخ ایمنی میزبان به HBV مرتبط می باشند تا با مقدار HBsAg در گردش خون. با این وجود، در اشخاص واجد کفایت ایمنی، نوعی همبستگی بین نشانگرهای همانندسازی HBV و آسیب کبدی وجود دارد (به قسمت های بعدی مراجعه کنید).

یک نشانگر سرولوژیک دیگر که ممکن است در

کمبود گلوکز -۶- فسفات دهیدروژناز و کم خونی داسی شکل دارند وجود سطح سرمی بالای بیلی روبین، امری شایع است که ناشی از همولیز سوار شده بر این وضعیت می باشد. در این قبیل بیماران، سطوح بیلی روبین بیش از  $513 \mu\text{mol/L}$  ( $30 \text{ mg/dL}$ ) مشاهده شده است و لزوماً با وجود یک پیش آگهی بد مرتبط نمی باشند.

نوتروپنی و لنفوپنی، گذرا بوده و به دنبال آنها لنفوسیتوز نسبی رخ می دهد. بروز لنفوسیت های آتیپیک (که بین ۲ تا ۲۰ درصد متغیراند) در خلال مرحله حاد شایع است. اندازه گیری زمان پروترومبین (PT) در مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی حائز اهمیت است، زیرا طولانی شدن آن ممکن است بازتابی از یک نقص شدید عملکرد تولیدی کبد بوده، نشان دهنده نکرور وسیع سلول های کبدی باشد، و دلالت بر یک پیش آگهی بدتر نماید. گهگاه، یک PT طولانی ممکن است همراه با افزایش صرفاً مختصری در سطح سرمی بیلی روبین و آمینوترانسمیناز باشد. تهوع و استفراغ طولانی مدت، دریافت ناکافی کربوهیدرات، و کم بودن ذخائر کبدی گلیکوژن ممکن است در بروز هیپوگلیسمی که گهگاه در مبتلایان به هپاتیت ویروسی شدید مشاهده می شود دخیل باشد. آلکالن فسفاتاز سرم ممکن است طبیعی بوده یا تنها مختصری بالا رود، در حالی که کاهش آلبومین سرم در هپاتیت حاد ویروسی بدون عارضه، امر نادری است. در برخی بیماران، استئاتوره خفیف و گذرا و نیز هماچوری خفیف میکروسکوپی و پروتئین اوری ناچیز مشاهده شده است.

افزایش منتشر اما خفیف جزء گاماگلوبولین در خلال هپاتیت حاد ویروسی امر شایعی است. IgG و IgM سرمی در نزدیک به یک سوم بیماران در خلال مرحله حاد هپاتیت ویروسی افزایش می یابند، اما افزایش IgM سرمی به نحو مشخص کننده تری در خلال هپاتیت A حاد مشاهده می شود. در خلال مرحله حاد هپاتیت ویروسی، آنتی بادی هایی ضد ماهیچه صاف و سایر اجزای سازنده سلولی ممکن است وجود داشته باشند، و گهگاه عیارهای پایینی از فاکتور روماتوئید، آنتی بادی ضد هسته ای، و آنتی بادی هتروفیل نیز ممکن است مشاهده شوند. در هپاتیت C و D، آنتی بادی هایی علیه میکرووزوم های کبد و کلیه ( $^1\text{LKM}$ ) ممکن است وجود داشته باشند؛ با این وجود، نوع آنتی بادی های LKM در این دو نوع از هپاتیت با یکدیگر فرق دارد و نیز با نوع آنتی بادی LKM که مشخص کننده هپاتیت مزمن خودایمن نوع ۲ (فصل ۳۶۲)

حساستر و کمی‌ترند. حساسیت روش‌های نسل اول دورگه‌سازی DNA ویروس هپاتیت B،  $10^5$  تا  $10^6$  ویریون در هر میلی‌لیتر است (در زیر این آستانه، عفونت‌زایی و آسیب کبدی محدود بوده و معمولاً نمی‌توان HBeAg را ردیابی نمود). اخیراً آزمون‌های ردیابی DNA ویروس هپاتیت B از روش‌های دورگه‌سازی<sup>۱</sup> که حساس نیستند، به روش‌های تقویت<sup>۲</sup> مولکولی، مانند واکنش پلیمرز زنجیره‌ای (PCR)، که قادرند  $10^3$  تا  $10^6$  ویریون را در هر میلی‌لیتر شناسایی کنند، تبدیل شده است. در میان روشهای انجام PCR موجود در بازار، روش‌هایی مفیدترند که حساسیت بالاتر ( $10^4$  -  $10^5$  IU/mL) و طیف (دینامیک) وسیع‌تری ( $10^3$  -  $10^9$  IU/mL) دارند. با افزایش حساسیت، روش‌های تقویت مولکولی در زیر آستانه فعلی عفونت‌زایی و آسیب کبدی ( $10^3$  -  $10^4$  IU/mL) قابل انجام هستند. این نشانگرها در پیگیری سیر همانندسازی HBV در آن دسته از مبتلایان به هپاتیت B مزمن که شیمی درمانی ضد ویروسی دریافت می‌کنند (فصل ۳۶۲) سودمندند. در افراد واجد کفایت ایمنی، به‌طور قطع یک نوع همبستگی کلی بین میزان همانندسازی HBV (که سطح DNA HBV موجود در سرم نمایانگر آن است) و میزان آسیب کبدی وجود دارد. (به استثنای دهه‌های اولیه زندگی بعد از اکتساب عفونت HBV به صورت پری‌ناتال) [مراجعه به مبحث قبل]. سطوح سرمی بالای HBV DNA، افزایش بروز آنتی‌ژن‌های ویروسی، و وجود فعالیت نکروزی - التهابی در کبد دست به دست هم می‌دهند، مگر آن که سرکوب ایمنی باعث بروز وقفه در پاسخ سلول‌های T سیتولیتیک علیه سلول‌های کبدی آلوده به ویروس گردد؛ کاستن از همانندسازی HBV با داروهای ضد ویروسی معمولاً با درجاتی از بهبود در بافت‌شناسی کبد همراه است. در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B، سطح بالای HBV DNA، خطر سیروز، عدم جبران کبدی، و کارسینوم سلول کبدی را افزایش می‌دهد (قسمت عوارض و سکل‌ها را ببینید).

در مبتلایان به هپاتیت C، وجود یک الگوی دوره‌ای در افزایش آمینوترانسفراز امری شایع است. تشخیص دقیق سرولوژیک هپاتیت C براساس شناسایی آنتی - HCV در سرم قابل انجام است. آزمایش‌های ایمنی‌سنجی فعلی

مبتلایان به هپاتیت B ارزشمند باشد، HBeAg است. فایده بالینی عمده آن به عنوان شاخصی برای عفونت‌زایی نسبی است. از آنجایی که HBeAg همواره در خلال مراحل اولیه هپاتیت B حاد وجود دارد، بررسی HBeAg عمدتاً در خلال پیگیری عفونت مزمن ضرورت می‌یابد.

در بیمارانی که به مدت نامعلومی آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B در خونشان وجود داشته است (مثلاً، اهداکنندگان خونی که HBsAg مثبت شناسایی شده، جهت ارزیابی به پزشک ارجاع می‌شوند)، بررسی آنتی - HBe از نوع IgM ممکن است در افتراق میان عفونت حاد یا اخیر (IgM anti-HBe مثبت) و عفونت مزمن (HBV anti-HBe منفی، IgG anti-HBe مثبت) سودمند باشد. در بیمارانی که عیار بالایی از فاکتور روماتوئید دارند، ممکن است IgM ضد HBe به طور کاذب، مثبت شود. همچنین، ممکن است در طول باز فعالی حاد هپاتیت B مزمن آنتی‌بادی IgM ضد HBc دوباره بیان شود.

آنتی - HBs به ندرت در حضور HBsAg در مبتلایان به هپاتیت B حاد قابل‌ردیابی می‌باشد، اما  $10$  تا  $20$  درصد از اشخاص مبتلا به عفونت مزمن HBV ممکن است دارای سطح پایینی از آنتی - HBs باشند. این آنتی‌بادی علیه شاخص گروهی مشترک (a) تولید نشده، بلکه علیه شاخص زیرنوع هتروتنیک عمل می‌کند (مثلاً، HBsAg از زیرنوع *ad* با آنتی - HBs از زیرنوع *y*). در اکثر موارد، این الگوی سرولوژیک را نمی‌توان به عفونت با دوز یزنوع مختلف HBV نسبت داد، و وجود این آنتی‌بادی نشانه‌ای از پاک‌سازی قریب‌الوقوع HBsAg نمی‌باشد. هنگامی که این آنتی‌بادی ردیابی می‌شود، وجود آن هیچ‌گونه اهمیت بالینی شناخته‌شده‌ای ندارد (به قسمت "ویروس‌شناسی و سبب‌شناسی" در بالا مراجعه کنید).

پس از ایمن‌سازی با واکسن هپاتیت B، که صرفاً HBsAg می‌باشد، آنتی - HBs تنها نشانگر سرولوژیکی است که پدیدار می‌شود. خلاصه‌ای از الگوهای سرولوژیک متداول هپاتیت B و تفاسیر آنها در جدول ۵-۳۶۰ ارائه شده است. امروزه آزمون‌هایی جهت ردیابی DNA ویروس هپاتیت B در کبد و سرم موجود می‌باشند. همانند HBeAg، وجود DNA ویروس هپاتیت B در سرم، شاخصی از همانندسازی HBV می‌باشد، اما آزمون‌های HBV DNA

جدول ۵-۳۶۰ الگوهای سرولوژیک متداول عفونت هیپاتیت B.

تفسیر	آنتی-HBe	HBeAg	آنتی-HBc	آنتی-HBs	HBeAg
عفونت حاد HBV، عفونت‌زایی بالا <sup>a</sup>	-	+	IgM	-	+
عفونت مزمن HBV، عفونت‌زایی بالا	-	+	IgG	-	+
۱. اواخر عفونت حاد HBV یا عفونت مزمن HBV، عفونت‌زایی پایین	+	-	IgG	-	+
۲. هیپاتیت B HBeAg منفی ("جهش یافته" پیش‌مرکزی) (مزمن یا به ندرت، حاد)					
۱. HBsAg از یک زیرنوع و آنتی-HBs از زیرنوع‌های مختلف (شایع)	+/-	+/-	+	+	+
۲. فرآیند تبدیل سرمی از HBsAg به آنتی-HBs (نادر)					
۱. عفونت حاد هیپاتیت B <sup>a</sup>	+/-	+/-	IgM	-	-
۲. "پنجره" آنتی-HBc یا Window آنتی-HBc					
۱. ناقل هیپاتیت B با سطح پایین	+/-	-	IgG	-	-
۲. هیپاتیت B در گذشته دور					
بهبودی از هیپاتیت B	+/-	-	IgG	+	-
۱. ایمن‌سازی با HBsAg (پس از واکسیناسیون)	-	-	-	+	-
۲. هیپاتیت B در گذشته دور (?)					
۳. مثبت کاذب					

a ممکن است در طول بازفعالی حاد هیپاتیت B مزمن، IgM ضد HBc دوباره پدیدار شود.

توجه: برای اختصارات به متن توجه کنید.

هیپاتیت C مزمن قابل شناسایی باقی می‌ماند، در اکثر آنها به‌طور مستمر و در برخی به‌طور متناوب، و حتی در برخی از افرادی که آزمون‌های کبدیشان طبیعی می‌باشند (یعنی، ناقلین بدون نشانه) نیز قابل شناسایی است. در اقلیت کوچکی از مبتلایان به هیپاتیت C که فاقد آنتی-HCV هستند، شناسایی HCV RNA می‌تواند تشخیص را تأیید کند. اگر همهٔ این آزمون‌ها منفی بودند و بیمار مورد کاملاً مشخص شده‌ای از هیپاتیت به دنبال تماس پوستی با خون یا فرآورده‌های خونی باشد، می‌توان تشخیص هیپاتیت ناشی از یک عامل دیگر که هنوز شناسایی نشده است را مورد توجه قرار داد.

برای شناسایی HCV RNA، استفاده از تکنیک‌های تقویت الزامی است و دو نوع از این تکنیک‌ها در دسترس می‌باشد. یکی از این تکنیک‌ها، استفاده از DNA مکمل با زنجیرهٔ منشعب<sup>۱</sup> (bdNA) است که در این روش، یک شاخص قابل شناسایی تقویت می‌گردد (شاخص قابل شناسایی، یک آنزیم متصل به پروب DNA مکمل است که

می‌توانند آنتی-HCV را در هیپاتیت C حاد در خلال مرحلهٔ مقدماتی افزایش فعالیت آمینوترانسفراز شناسایی کنند. سطح آنتی-HCV ممکن است پس از بهبود (که به ندرت اتفاق می‌افتد) و در طول عفونت مزمن (به صورت شایع) شناسایی شود. از آنجایی که عدم اختصاصیت ممکن است آزمون‌های ایمنی‌سنجی مربوط به آنتی-HCV را دچار ابهام سازد، باید برای تشخیص موارد مثبت حقیقی از مثبت کاذب، از روش سنجش HCV RNA - به ویژه در اشخاصی که احتمال وجود عفونت قبلی در آنها پایین است مانند اهداکنندگان خون داوطلب یا افرادی که فاکتور روماتوئید در گردش دارند که قادر است به صورت غیراختصاصی به معرف‌های ایمنی‌سنجی متصل گردد - استفاده شود. سنجش‌های HCV RNA حساس‌ترین آزمون‌ها برای عفونت HCV می‌باشند و "استاندارد طلایی" در اثبات هیپاتیت C به شمار می‌روند. HCV RNA را می‌توان حتی پیش از افزایش حاد فعالیت آمینوترانسفراز و پیش از پیدایش آنتی-HCV در مبتلایان به هیپاتیت C حاد ردیابی نمود. به علاوه، HCV RNA برای همیشه در مبتلایان به

مفید است. هرچند وجود IgM ضد HBc، عفونت حاد و مزمن HBV را به طور مطلق از یکدیگر متمایز نمی‌کند، اما وجود آن، شاخص قابل اعتمادی از عفونت اخیر بوده و فقدان آن، شاخص قابل اعتمادی از عفونت در گذشته دور می‌باشد. در عفونت‌های همزمان حاد HBV و HDV، IgM ضد HBc قابل ردیابی خواهد بود، در حالی که در عفونت حاد HDV که سوار بر عفونت مزمن HBV شده باشد، آنتی-HBc از ردهٔ IgG خواهد بود. آزمون‌های مربوط به HDV RNA برای تعیین تداوم همانندسازی HDV و عفونت‌زایی نسبی مفید می‌باشند.

دورهٔ سرولوژی / ویروس شناسی رخدادها در طول هپاتیت E حاد، به صورت کامل مشابه هپاتیت A می‌باشد، شامل دفع مختصر ویروس از طریق مدفوع و ویرمی و پاسخ زودرس IgM ضد HEV که در طول حدود ۳ ماه اول غالب می‌باشد و سپس IgG ضد HEV به مدت طولانی باقی می‌ماند. تست‌های تشخیصی متعددی با قابلیت اعتماد متنوع برای هپاتیت E در بازار موجود است اما عمدتاً خارج از ایالات متحده به صورت روتین استفاده می‌شوند. در آمریکا آزمونهای تشخیصی سرولوژی / ویروس شناسی را می‌توان در مراکز کنترل و پیشگیری از بیماریها<sup>۱</sup> یا سایر آزمایشگاه‌های مرجع مخصوص انجام داد.

نمونه‌برداری از کبد در هپاتیت حاد ویروسی به ندرت لازم می‌شود یا توصیه می‌گردد، مگر در مواردی که تشخیص علت بیماری، زیر سؤال باشد و یا اینکه شواهد بالینی حاکی از تشخیص هپاتیت مزمن باشند.

می‌توان یک الگوریتم تشخیصی را در ارزیابی موارد هپاتیت حاد ویروسی به کار برد. بیمار مبتلا به هپاتیت حاد باید تحت چهار آزمون سرولوژیک قرارگیرد: HBsAg، آنتی-HAV از ردهٔ IgM، آنتی-HBc از ردهٔ IgM، و آنتی-HCV (جدول ۶-۳۶۰). وجود HBsAg، با یا بدون آنتی-HBc از ردهٔ IgM، نشان‌دهندهٔ عفونت HBV است. در صورت وجود آنتی-HBc از ردهٔ IgM، این عفونت HBV حاد قلمداد می‌شود؛ در صورت فقدان آنتی-HBc از ردهٔ IgM، این عفونت HBV مزمن تلقی می‌گردد. هپاتیت B حاد را می‌توان، هنگامی که آنتی-HBc از ردهٔ IgM، در

با تولید رنگ، قابل ردیابی است). روش دیگر، تقویت هدف اصلی، یعنی تولید نسخه‌های متعدد از ژنوم ویروس است. این کار با روش PCR یا TMA انجام می‌شود که در این روش، از روی RNA ویروس به وسیلهٔ ترانس کریپتاز معکوس، DNA مکمل تولید می‌شود که متعاقباً در چرخهٔ تکراری تولید و پلیمریزاسیون DNA، تقویت می‌شود. هر دو روش، کمی بوده، برای اندازه‌گیری نسبی "مقدار ویروس"<sup>۱</sup> بکار می‌روند؛ حساسیت PCR و TMA معادل  $10^2$  -  $10^3$  IU در هر میلی لیتر و حساسیت bDNA برابر،  $10^3$  IU/mL می‌باشد. طیف دینامیک این روش‌ها بالاست ( $10^2$  -  $10^7$  IU/mL). اندازه‌گیری سطح HCV RNA، شاخص قابل اعتمادی برای تعیین شدت بیماری و پیش‌آگهی آن نیست، اما در پیش‌بینی پاسخدهی نسبی به درمان ضد ویروسی مفید می‌باشد. همین امر در مورد تعیین ژنوتیپ HCV نیز صادق است (فصل ۳۶۲).

درصدی از مبتلایان به هپاتیت C دارای آنتی-HBc منفرد در خون خود می‌باشند، که این امر، خطر ابتلا (خطری شایع در برخی جمعیت‌ها) به چند ویروس هپاتیت انتقال‌یابنده از طریق خون، را منعکس می‌سازد. آنتی-HBc موجود در این قبیل موارد، تقریباً بدون استثنا از ردهٔ IgG بوده و معمولاً نمایانگر عفونت HBV در گذشته دور، (غیرقابل تشخیص بودن HBV DNA) و به ندرت، عفونت فعلی HBV همراه با حامل بودن ضعیف ویروس می‌باشد.

وجود عفونت HDV را می‌توان با شناسایی آنتی‌ژن HDV درون‌کبدی یا، به گونه‌ای عملی‌تر، از طریق اثبات تبدیل سرمی آنتی-HDV (افزایش در عیار آنتی-HDV یا پیدایش آنتی-HDV جدید) تشخیص داد. آنتی‌ژن HDV گردش خون، که آن نیز مسجل‌کنندهٔ تشخیص عفونت حاد می‌باشد، تنها مدت کوتاهی قابل ردیابی بوده یا اصولاً قابل ردیابی نمی‌باشد. از آنجایی که اغلب پس از ناپدید شدن HBsAg، آنتی-HDV قابل ردیابی نمی‌باشد، تشخیص گذشته‌نگر سرولوژیک عفونت خودمحدود شونده و همزمان HDV و HBV دشوار است. بروز تأخیری ۳۰ تا ۴۰ روزه در پیدایش آنتی-HDV، ممکن است تشخیص زودرس عفونت حاد را مشکل سازد.

هنگامی که بیماری با هپاتیت حاد مراجعه می‌کند و سرم وی دارای HBsAg و آنتی-HDV می‌باشد، تعیین ردهٔ آنتی-HBc در تعیین رابطهٔ میان عفونت با HBV و HDV

جدول ۶-۳۶ رویکرد تشخیصی ساده شده در بیمارانی که با هیپاتیت حاد مراجعه می‌کنند.

آزمون‌های سرولوژیک که روی سرم بیمار انجام می‌شوند	IgM		IgM	
	آنتی-HBc	آنتی-HAV	آنتی-HBc	آنتی-HAV
تفسیر	HCV	آنتی-HBc	آنتی-HAV	آنتی-HBc
هیپاتیت B حاد	-	+	-	+
هیپاتیت B مزمن	-	-	-	+
هیپاتیت A حاد سوار شده بر هیپاتیت B مزمن	-	-	+	+
هیپاتیت A و B حاد	-	+	+	+
هیپاتیت A حاد	-	-	+	-
هیپاتیت A و B حاد (سطح HBsAg زیر آستانه قابل شناسایی)	-	+	+	-
هیپاتیت B حاد (سطح HBsAg زیر آستانه قابل شناسایی)	-	+	-	-
هیپاتیت C حاد	+	-	-	-

توجه: برای اختصارات به متن مراجعه کنید.

سودمند است (فصل ۳۶۲). در غیاب HBeAg در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B و فعالیت طبیعی آمینوترانسفرازها، معمولاً اندازه‌گیری سریال در طول زمان برای افتراق بین حامل غیرفعال و هیپاتیت B مزمن HBeAg منفی با دوره‌های نوسان دار از فعالیت ویرولوژیک و نکرز التهابی لازم است. در بیماران مبتلا به هیپاتیت B، آزمون آنتی-HDV در موارد زیر سودمند است: موارد شدید و برق‌آسا، موارد مزمن شدید، موارد تشدید علائم شبه هیپاتیت حاد در مبتلایان به هیپاتیت B مزمن، افرادی که تماس‌های پوستی مکرر داشته‌اند، و اهالی مناطقی که در آنها عفونت HDV آندمیک است.

### پیش‌آگهی

تقریباً تمامی آن دسته از مبتلایان به هیپاتیت A که قبلاً سالم بوده‌اند، بدون هیچ‌گونه عواقب ماندگار بالینی، به‌طور کامل از بیماری خود بهبود می‌یابند. به همین ترتیب، در هیپاتیت B حاد، ۹۵ تا ۹۹ درصد از بیماران قبلاً سالم، سیر مطلوبی داشته و به‌طور کامل بهبود می‌یابند. با این وجود، ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی خاصی وجود دارند که خبر از سیری پیچیده‌تر و طولانی‌تر می‌دهند. بیماران سالخورده و کسانی که اختلالات طبی زمینه‌ای و خیمی دارند ممکن است سیری طولانی داشته باشند و احتمال آن که دچار هیپاتیت شدید شوند، بیشتر است. وجود علائم مقدماتی از قبیل آسیت، ادم محیطی، و علائم انسفالوپاتی کبدی در بدو

غیاب HBsAg قابل‌ردیابی باشد، تشخیص داد. تشخیص هیپاتیت A حاد مبتنی بر وجود آنتی-HAV از رده IgM است. در صورتی که آنتی-HAV از رده IgM توأم با HBsAg وجود داشته باشد، می‌توان تشخیص عفونت همزمان HAV و HBV را مطرح ساخت؛ اگر آنتی-HBc از رده IgM (با یا بدون HBsAg) قابل‌ردیابی باشد، بیمار هیپاتیت حاد A و B همزمان دارد؛ و اگر آنتی-HBc از رده IgM قابل‌ردیابی نباشد، بیمار هیپاتیت A حاد سوار شده بر عفونت مزمن HBV دارد. وجود آنتی-HCV، در صورتی که قابل تأیید باشد، تشخیص هیپاتیت C حاد را تأیید می‌کند. گهگاه، انجام آزمون HCV RNA یا انجام مکرر آزمون آنتی-HCV در خلال مراحل بعدی برای مسجل ساختن تشخیص لازم است. فقدان همه نشانگرهای سرولوژیک با تشخیص هیپاتیت "غیر A، غیر B، غیر C" همخوانی دارد، در صورتی که زمینه همه‌گیری شناختی مربوطه مناسب باشد. در مبتلایان به هیپاتیت مزمن، آزمون‌های مقدماتی باید شامل HBsAg و آنتی-HCV باشند. وجود آنتی-HCV، تشخیص هیپاتیت C مزمن را تقویت و انجام HCV RNA، تشخیص را اثبات می‌کند. در صورتی که هیپاتیت B مزمن به طریق سرولوژیک تشخیص داده شود، انجام آزمون HBeAg و آنتی-HBe جهت ارزیابی عفونت‌زایی نسبی، ضرورت می‌یابد. آزمون HBV DNA در این قبیل بیماران، آزمون حساس‌تر و کمی‌تری برای تعیین میزان همانندسازی ویروسی بوده و، بنابراین، در خلال درمان ضدویروسی بسیار

مشخص می‌شوند. یکی دیگر از انواع غیرعادی هپاتیت A حاد، هپاتیت کلستازی است، که با زردی کلستازی طول کشیده و خارش مشخص می‌شود. به ندرت، ناهنجاری آزمون‌های کبد تا چندین ماه، حتی بالغ بر یک سال، پا برجاست. حتی هنگامی که این عوارض رخ می‌دهند، هپاتیت A همچنان خود محدود شونده باقی می‌ماند و به سمت بیماری مزمن کبد پیشروی نمی‌کند. در خلال مرحله پیش‌درآمد هپاتیت B حاد، در ۱۰-۵٪ از بیماران ممکن است یک سندرم شبه بیماری سرم پدیدار گردد که با آرترالژی یا آرتریت، بثورات، آنژیوادم<sup>۳</sup>، و به ندرت هماچوری و پروتئینوری مشخص می‌شود. این سندرم مقدم بر ظهور زردی بالینی رخ می‌دهد، و اغلب به غلط چنین تشخیص می‌دهند که این بیماران دچار بیماری‌های روماتولوژیک هستند. تشخیص، با اندازه‌گیری سطح سرمی آمینوترانسفرازها، که تقریباً بدون استثنا بالا می‌روند، و HBsAg سرم مسجل می‌شود. همان‌گونه که پیشتر ذکر شد، EMC (کرایگوبولینمی مختلط اساسی) یک بیماری مرتبط با کمپلکس‌های ایمنی است که می‌تواند هپاتیت C را دچار عارضه سازد و بخشی از طیف بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو سلول B است که بندرت ممکن است به سوی لنفوم سلول B پیشرفت کند (فصل ۱۳۴). همچنین ارتباط میان هپاتیت C و آن دسته از اختلالات پوستی از قبیل پورفیری پوستی تأخیری<sup>۴</sup> و لیکن پلان<sup>۵</sup> توجه عمومی را به خود جلب کرده است. مکانیسم این ارتباطها ناشناخته است. سرانجام در پی ارتباط تأثیر HCV بر روی ترشح لیپوپروتئین و مسیرهای تجمع (assembly pathways) و نیز کنش و واکنش‌های HCV با متابولیسم گلوکز، ممکن است در طی عفونت HCV، کبد چرب، هایپرکلسترولمی، مقاومت به انسولین (و سایر تظاهرات سندرم متابولیک) و دیابت ملیتوس تایپ ۲ ایجاد شود. هم کبد چرب و هم مقاومت به انسولین به نظر می‌رسد که فیبروز کبدی را تسریع نموده و پاسخ به درمان ضد ویروسی را کند نمایند (فصل ۳۶۲).

هولناک‌ترین عارضه هپاتیت ویروسی، هپاتیت برق‌آسا<sup>۶</sup> (نکروز گسترده کبدی) است؛ خوشبختانه، این رویداد نادر است و عمدتاً در هپاتیت B و D، و نیز هپاتیت E،

مراجعه، خبر از پیش‌آگهی بدتری می‌دهد. به علاوه، طولانی‌شدن PT، پایین بودن سطح سرمی آلبومین، هیپوگلیسمی، و وجود مقادیر سرمی بسیار بالای بیلی‌روبین حاکی از وجود بیماری شدید سلول‌های کبدی می‌باشند. بیماران با این ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی باید بی‌درنگ در بیمارستان بستری شوند. میزان مرگ‌ومیر موردی (case-fatality rate) در هپاتیت A و B بسیار پایین است (حدوداً ۰/۱ درصد) اما سالخوردگی و وجود اختلالات ناتوان‌کننده زمینه‌ای، آن را افزایش می‌دهند. در میان آن دسته از بیمارانی که به قدر کافی بدحال هستند که به خاطر ابتلا به هپاتیت B حاد بستری شوند، میزان مرگ‌ومیر ۱ درصد است. شدت هپاتیت C در خلال مرحله حاد، کمتر از شدت هپاتیت B است و احتمال آن که با زردی همراه نباشد بیشتر است؛ موارد مرگ‌ومیر نادرند، اما میزان دقیق مرگ‌ومیر موردی معلوم نشده است. در همه‌گیری‌های کانونی هپاتیت E منتقله از طریق آب که در هندوستان و آسیا رخ داده‌اند، میزان مرگ‌ومیر موردی ۱ تا ۲ درصد و در زنان باردار بالغ بر ۱۰ تا ۲۰ درصد بوده است. هپاتیت E حاد سوار شده بر روی بیماری کبدی مزمن زمینه‌ای (بیماری کبدی حاد بر روی مزمن) از علل هپاتیت E برق‌آسا در کشورهای اندمیک می‌باشد. میزان مرگ‌ومیر در مبتلایان به هپاتیت B حاد و هپاتیت D همزمان، لزوماً بیش از مبتلایان به هپاتیت B تنها نمی‌باشد؛ با این وجود، در چندین همه‌گیری اخیر عفونت همزمان حاد HBV و HDV در میان معنادان به مواد مخدر تزریقی، میزان مرگ‌ومیر موردی در حدود ۵ درصد بوده است. در مورد عفونت سوار شده HDV در یک فرد مبتلا به هپاتیت B مزمن، احتمال بروز هپاتیت برق‌آسا و مرگ به میزان چشمگیری افزایش می‌یابد. هرچند میزان مرگ‌ومیر موردی برای هپاتیت D به‌طور مناسب تعیین و مشخص نشده است، اما در همه‌گیری‌های عفونت سوار شده شدید HDV در جمعیت‌های منفردی که میزان بالایی از حاملین هپاتیت B دارند، میزان مرگ‌ومیر متجاوز از ۲۰ درصد ثبت شده است.

### عوارض و عواقب<sup>۱</sup>

هفته‌ها تا ماه‌ها پس از بهبود واضح از هپاتیت حاد، درصد کمی از مبتلایان به هپاتیت A دچار هپاتیت عودکننده<sup>۲</sup> می‌شوند. حملات عود با بروز مجدد علائم، افزایش آمینوترانسفراز، گهگاه زردی، و دفع HAV در مدفوع

1- sequelae

2- relapsing hepatitis

3- angioedema

4- porphyria cutanea tarda

5- lichen planus

6- fulminant hepatitis

میزان واقعی عفونت مزمن پس از هپاتیت B حاد واضح بالینی، در بزرگسالان جوان طبیعی و واجد کفایت ایمنی، ۱٪ می باشد. اوایل، به خاطر گنجاندن سهوی موارد تشدید حاد علایم در مبتلایان به عفونت مزمن، میزان بروز را به اشتباه، بالاتر برآورد می کردند؛ این بیماران مزمن که پیش از تشدید علایم، به مدتی طولانی HBsAg مثبت بودند، بعید بود که پس از آن دستخوش تبدیل سرمی شده و HBsAg منفی شوند. صرف نظر از اینکه میزان ایزمان، یک درصد باشد یا ۱۰ درصد، این قبیل بیماران در سرم خود آنتی - HBe دارند؛ آنتی - HBs یا اصلاً شناسایی نمی شود یا این که با عیار پایین، ویژه زیرنوعی مخالف آنتی ژن موجود در بیمار، ردیابی می گردد (قسمت قبلی را در مبحث "ویژگی های آزمایشگاهی" ببینید). این بیماران ممکن است (۱) حاملین غیرفعال باشند، (۲) هپاتیت مزمن خفیف با درجه پایین داشته باشند، یا (۳) هپاتیت مزمن متوسط تا شدید با یا بدون سیروز داشته باشند. احتمال مزمن باقی ماندن عفونت پس از عفونت حاد HBV در میان نوزادان، مبتلایان به سندرم داون، بیمارانی که به طور مزمن همودیالیز می شوند، و بیماران دچار سرکوب ایمنی (شامل مبتلایان به عفونت HIV) فوق العاده بالاست.

هپاتیت مزمن یکی از عوارض دیررس مهم هپاتیت B حاد است که در درصد کمی از موارد حاد رخ می دهد اما در کسانی که با عفونت مزمن بدون گذراندن مرحله حاد مراجعه می کنند (مانند آنچه به طور معمول پس از عفونت نوزادی یا پس از عفونت در یک فرد دچار سرکوب ایمنی رخ می دهد)، شایع تر است (فصل ۳۶۲). برخی ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی خبر از پیشروی هپاتیت حاد به هپاتیت مزمن می دهند: (۱) عدم رفع کامل علایم بالینی بی اشتهایی، کاهش وزن، خستگی و تداوم بزرگی کبد؛ (۲) وجود نکرور کبدی پل زنده/متلاقی<sup>۱</sup> یا چندلوبولی در نمونه برداری کبدی در خلال هپاتیت ویروسی حاد طول کشیده شدید؛ (۳) برنگشتن سطوح سرمی آمینوترانسفرازها، بیلی روبین، و گلوبولین به محدوده طبیعی ظرف ۶ تا ۱۲ ماه پس از ناخوشی حاد، و (۴) تداوم وجود HBsAg پس از ۶ ماه یا HBeAg پس از ۳ ماه از هپاتیت حاد.

هرچند وجود عفونت حاد هپاتیت D احتمال ازمان هپاتیت B حاد همزمان را افزایش نمی دهد، اما این امکان

دیده می شود، اما موارد نادری از هپاتیت A برق آسا عمدتاً در سالمندان و مبتلایان به بیماری زمینه ای مزمن کبدی و از جمله مطابق برخی گزارشها، هپاتیت مزمن B و C دیده می شود. هپاتیت B مسئول بروز بیش از ۵۰ درصد از موارد برق آسای هپاتیت می باشد، که درصد قابل توجهی از آنها با عفونت HDV و تعداد چشمگیری با هپاتیت C زمینه ای در ارتباط هستند. هپاتیت برق آسا به ندرت در هپاتیت C دیده می شود، اما هپاتیت E - همان گونه که پیشتر ذکر شد - می تواند در ۱ تا ۲ درصد از کل موارد و در بالغ بر ۲۰ درصد از مواردی که در زنان آبستن رخ می دهند به شکل هپاتیت برق آسای کشنده درآید. بیماران معمولاً با علایم و نشانه های انسفالوپاتی که ممکن است به اغمای عمیق برسد، مراجعه می نمایند. کبد معمولاً کوچک بوده و PT بیش از حد طولانی می شود. ترکیب کوچک شدن سریع اندازه کبد، بالا رفتن سریع سطح بیلی روبین، و طولانی شدن چشمگیر PT، حتی با کاهش سطح آمینوترانسفرازها همراه با نشانه های بالینی گیجی (Confusion)، اختلال موقعیت سنجی (disorientation)، خواب آلودگی، اسیت، و ادم، نشان می دهند که بیمار نارسایی کبدی همراه با انسفالوپاتی دارد. ادم مغزی شایع است؛ تحت فشار قرارگرفتن ساقه مغز، خونریزی گوارشی، سپسیس، نارسایی تنفسی، کلاپس قلبی - عروقی، و نارسایی کلیه، رویدادهای نهایی منجر به فوت می باشند. مرگومیر این عارضه فوق العاده بالاست (بیش از ۸۰ درصد در مبتلایان به اغمای عمیق)، اما بیمارانی که جان به در می برند ممکن است بهبود کامل بیوشیمیایی و بافت شناختی پیدا کنند. اگر بتوان به موقع یک کبد اهدائی پیدا کرد، انجام پیوند کبد در مبتلایان به هپاتیت برق آسا ممکن است جان بیمار را نجات دهد (فصل ۳۶۸).

اثبات ناپدیدشدن HBsAg به دنبال بهبود واضح بالینی از هپاتیت B حاد، فوق العاده حائز اهمیت است. پیش از دسترس قرارگرفتن شیوه های آزمایشگاهی جهت افتراق هپاتیت حاد از حملات شبه هپاتیت حاد (فعال شدن های مجدد خود به خودی) در هپاتیت B مزمن، مشاهدات نشان می داد که پس از هپاتیت B حاد واضح بالینی، در حدود ۱۰٪ درصد از بیماران، بیش از ۶ ماه، HBsAg باقی می ماند. در نیمی از این افراد، ظرف چند سال بعد، آنتی ژن از خونشان پاک می شود، اما ۵٪ از آنها همچنان به صورت HBsAg مثبت باقی می ماندند. مشاهدات اخیر حاکی از آن هستند که

میوکاردیت، پنومونی آتیبیک، کم‌خونی آپلاستیک، میلیت عرضی، و نوروپاتی محیطی. خطر ابتلا به کارسینوم سلول کبدی در مبتلایان با هپاتیت B مزمن، به ویژه کسانی که در شیرخوارگی یا اوایل کودکی آلوده می‌شوند، افزایش می‌یابد. (به‌خصوص آنها که HBeAg و/یا میزان بالای HBV DNA هم داشته باشند). همچنین خطر ابتلا به کارسینوم سلول کبدی در مبتلایان به هپاتیت C مزمن تقریباً منحصرأدر مبتلایان به سیروز و تقریباً همیشه پس از گذشت دست کم چند دهه (معمولاً پس از گذشت سه دهه از بیماری)، افزایش می‌یابد (فصل ۱۱۱). در کودکان، هپاتیت B ممکن است به ندرت با هپاتیت بدون زردی، بثورات پاپولر بدون خارش در صورت، باسن، و اندام‌ها، و بزرگی گره‌های لنفاوی بروز نماید (اکرودرماتیت پاپولر کودکی یا سندرم ژانوتی - کروتی<sup>۱</sup>).

به ندرت، هپاتیت خودایمن (فصل ۳۶۲) می‌تواند توسط هپاتیت حاد که از سایر جهات خود - محدود بوده است، ایجاد شود. این مسأله پس از هپاتیت‌های حاد A، B، و C گزارش شده است.

### تشخیص افتراقی

بیماری‌های ویروسی از قبیل منونوکلئوز عفونی، بیماری‌های ویروسی ناشی از سیتومگالوویروس، هرپس سیمپلکس، و کوکساکسی ویروس‌ها، و توکسوپلاسموز ممکن است در برخی ویژگی‌های بالینی با هپاتیت ویروسی مشترک بوده و باعث بالا رفتن سطح سرمی آمینوترانسفرازها و - با شیوع کمتر - بیلی‌روبین گردند. در صورتی که HBsAg، آنتی - HBe، IgM ضد HAV، و آنتی - HCV منفی گزارش شوند، آزمون‌هایی از قبیل هتروفیل افتراقی و آزمون‌های سرولوژیک مربوط به عوامل فوق‌الذکر ممکن است در تشخیص افتراقی سودمند باشند. افزایش آمینوترانسفرازها می‌تواند به همراه تقریباً هر عفونت ویروسی سیستمیک مشاهده شود؛ سایر علل نادر آسیب کبدی که با هپاتیت ویروسی اشتباه گرفته می‌شوند عبارت‌اند از: عفونت‌های ناشی از پتوسپیرا، کاندیدا، بروسلا، میکوباکتری‌ها، و پنوموسیستیس. اخذ یک شرح حال دارویی کامل فوق‌العاده مهم است، زیرا بسیاری از داروها و برخی عوامل بیهوشی می‌توانند تابلوی هپاتیت حاد یا کلسنازی ایجاد نمایند

وجود دارد که هپاتیت D بر شدت هپاتیت B مزمن مؤثر باشد. عفونت سوار شده هپاتیت D می‌تواند هپاتیت B مزمن بدون نشانه یا خفیف را به هپاتیت مزمن شدید، پیشرونده و سیروز مبدل نماید؛ همچنین می‌تواند سیر هپاتیت B مزمن را تسریع نماید. برخی عفونت‌های ثانویه HDV در مبتلایان به هپاتیت B مزمن منجر به بروز هپاتیت برق‌آسا می‌شوند. برطبق مطالعات طولی ۳ دهه گذشته میزان سالانه سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما در بیماران مبتلا به هپاتیت D مزمن به ترتیب ۴ و ۲/۸ درصد می‌باشد. هرچند عفونت‌های HDV و HBV با بیماری شدید کبدی مرتبط می‌باشند، اما هپاتیت خفیف و حتی حالت حامل بدون نشانه، در برخی بیماران شناسایی شده‌اند و بیماری پس از چند سال ممکن است به صورت بطئی (indolent) درآید.

پس از عفونت حاد HCV، احتمال آن که فرد به‌طور مزمن آلوده باقی بماند به ۸۵ تا ۹۰ درصد می‌رسد. هرچند بسیاری از مبتلایان به هپاتیت C مزمن هیچ‌گونه علامتی ندارند، اما سیروز ممکن است ظرف مدت ۱۰ تا ۲۰ سال پس از ناخوشی حاد در بالغ بر ۲۰٪ از بیماران پدیدار شود؛ در چند سلسله گزارش موردی، سیروز در بالغ بر ۵۰ درصد از مبتلایان هپاتیت C مزمن گزارش شده است. هرچند در امریکا و اروپا، هپاتیت C مزمن مسئول حداقل ۴۰٪ از موارد بیماری مزمن کبدی و بیمارانی است که به خاطر بیماری مرحله پایانی کبدی تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، اما در اکثر مبتلایان به هپاتیت C مزمن، میزان ابتلا و مرگ‌ومیر در خلال ۲۰ سال نخست پس از ظهور عفونت، محدود می‌باشد. پیشروی هپاتیت C مزمن ممکن است تحت تأثیر سن ابتلا، مدت زمان عفونت، سرکوب ایمنی، و نیز مصرف همزمان بیش از حد الکل، استئاتوز کبدی همزمان، وجود همزمان عفونت با یک ویروس هپاتیت دیگر یا عفونت همزمان با HIV، قرار بگیرد. در واقع، شیوع موارد هپاتیت B و C مزمن شدید و سریعاً پیشرونده، در بیماران مبتلا به عفونت HIV (فصل ۲۲۶) رو به افزایش است. بر عکس، HAV و HEV هیچ کدام در افراد بدون نقص ایمنی باعث بیماری مزمن کبدی نمی‌شوند. با این حال، مواردی از هپاتیت E مزمن در دریافت کنندگان پیوند عضو با ایمنی سرکوب شده، افراد دریافت کننده شیمی درمانی با سمیت سلولی و افراد مبتلا به عفونت HIV دیده شده است.

عوارض نادر هپاتیت ویروسی عبارت‌اند از: پانکراتیت،

کبدی، و کاهش پلاکت‌ها) ممکن است در خلال آستنی با هپاتیت ویروسی اشتباه شوند. در موارد بسیار نادر، بدخیمی‌های متاستاز داده به کبد، می‌توانند هپاتیت ویروسی حاد یا حتی برق‌آسا را تقلید نمایند. گهگاه، اختلالات ژنتیکی یا متابولیک کبدی (مثلاً، بیماری ویلسون، کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین) و نیز، کبد چرب غیرالکلی با هپاتیت ویروسی اشتباه می‌شوند.

### درمان هپاتیت حاد ویروسی

در بزرگسالانی که قبلاً سالم بوده‌اند، هپاتیت B حاد واضح بالینی در تقریباً ۹۹٪ موارد بهبود می‌یابد؛ بنابراین درمان ضدویروسی، میزان بهبودی را افزایش نداده و ضروری نیست. در موارد نادر هپاتیت B حاد شدید، درمان با یک آنالوگ نوکلئوزید، به صورت خوراکی (که برای درمان هپاتیت B مزمن بکار رفته است، **فصل ۳۶۲**) موفقیت‌آمیز بوده است. با این که هیچ گونه کارآزمایی برای اثبات کارآیی این روش انجام نشده و مدت زمان درمان نیز مشخص نیست و نیز با وجودی که هپاتیت B حاد شدید یک اندیکاسیون ثابت شده درمان نیست، اکثر صاحب‌نظران توصیه می‌کنند در موارد هپاتیت B حاد شدید (و نه خفیف تا متوسط)، درمان ضدویروسی با یک آنالوگ نوکلئوزید (انتکاویر<sup>۲</sup> یا تنفویر<sup>۳</sup>، مؤثرترین و دارای کمترین مقاومت) انجام شود. درمان باید تا ۳ ماه بعد از تبدیل سرمی HBsAg به HBeAg یا ۶ ماه بعد از تبدیل سرمی HBeAg ادامه یابد.

در موارد معمولی هپاتیت C حاد، بهبودی نادر است و پیشرفت به هپاتیت مزمن، اغلب رخ می‌دهد، متآنالیز چند کارآزمایی بالینی کوچک نشان می‌دهد که درمان ضدویروسی به صورت تک‌دارویی با اینترفرون آلفا (۳ میلیون واحد، زیرجلدی، ۳ بار در هفته) مفید بوده، میزان مزمن شدن بیماری را در ۳۰ تا ۷۰ درصد بیماران بطور قابل توجهی کاهش می‌دهد. در یک مطالعه چند مرکزی در آلمان روی ۴۴ بیمار مبتلا به هپاتیت C حاد علامت‌دار، درمان قاطعانه با

(**فصل ۳۶۱**). سابقه قبلی "حملات مکرر" توضیح‌ناپذیر هپاتیت حاد نیز به همان اندازه حائز اهمیت است و این امر باید پزشک را نسبت به احتمال آن که اختلال زمینه‌ای مربوطه، هپاتیت مزمن باشد هشیار سازد. هپاتیت الکلی نیز باید مدنظر قرار گیرد، اما معمولاً سطح سرمی آمینوترانسفرازها به میزان چشمگیری بالا نمی‌رود و سایر نشانه‌های الکلیسم ممکن است وجود داشته باشند. مشاهده ارتشاح چربی، واکنش التهابی نوتروفیلی، و "هیالین الکلی"، در نمونه برداری کبدی، بیشتر با آسیب کبدی ناشی از الکل همخوانی دارد تا آسیب کبدی ویروسی. از آنجا که هپاتیت حاد ممکن است با درد ربع فوقانی راست شکم، تهوع و استفراغ، تب، و زردی خود را نمایان سازد، لذا اغلب با کله‌سیستیت حاد، سنگ مجرای صفراوی مشترک، یا کلانژیت بالارونده اشتباه می‌شود. مبتلایان به هپاتیت حاد ویروسی ممکن است جراحی را به خوبی تحمل نکنند؛ بنابراین، رد این تشخیص حائز اهمیت است، و در موارد ابهام‌آمیز، ممکن است پیش از لاپاراتومی، انجام نمونه برداری کبدی از راه پوست ضروری باشد. هپاتیت ویروسی در سالمندان، اغلب به غلط تحت عنوان زردی انسدادی ناشی از سنگ مجرای صفراوی مشترک یا کارسینوم لوزالمعده تشخیص داده می‌شود. از آنجایی که هپاتیت حاد در سالمندان ممکن است کاملاً شدید بوده و مرگ‌ومیر ناشی از عمل جراحی در آن بالا باشد، لذا جهت رد بیماری پارانشیمی اولیه کبدی ممکن است یک ارزیابی جامع شامل آزمون‌های بیوشیمیایی، بررسی‌های رادیوگرافیک درخت صفراوی، و حتی نمونه برداری از کبد ضروری باشد. مجموعه بالینی دیگری که ممکن است هپاتیت حاد را تقلید کند، نارسایی بطن راست همراه با احتقان غیرفعال کبدی یا سندرم‌های کاهش خونرسانی<sup>۱</sup>، از قبیل سندرم‌های مرتبط با شوک، کاهش شدید فشارخون، و نارسایی شدید بطن چپ می‌باشد. هرگونه اختلالی که با بازگشت سیاهرگی به قلب تداخل نماید - از قبیل میکسوم دهلیز راست، پریکاردیت فشارنده، انسداد سیاهرگ کبدی (سندرم بود - کیاری)، یا بیماری انسدادی سیاهرگی - نیز در این مقوله کلی جای می‌گیرد. معمولاً ویژگی‌های بالینی برای افتراق میان این اختلالات رگی و هپاتیت ویروسی کافی می‌باشند. کبد چرب حاد آبستنی، کلستاز آبستنی، اکلامپسی، و سندرم HELLP (همولیز، بالارفتن نتایج آزمون‌های

1- hypoperfusion

2- entecavir

3- tenofovir

کاهش شدید موارد هپاتیت C حاد طی ۲ دهه گذشته، فرصت برای تشخیص و درمان موارد هپاتیت C حاد محدود شده است (به استثنای معتادان تزریقی و کارکنان بخش سلامت که با سوزن آلوده به هپاتیت C آلوده می‌شوند). بعد از این حوادث شغلی، که هنگام مانیتور کردن برای افزایش سطح ALT و وجود RNA HCV هپاتیت C حاد مطرح می‌شود (خطر فقط ۰.۳٪ است)، آغاز درمان الزامی می‌باشد.

با وجود این ملاحظات درمانی اختصاصی، در اکثر موارد هپاتیت حاد ویروسی تیپیک، معمولاً درمان اختصاصی الزامی نمی‌باشد. هرچند برای ناخوشی شدید بالینی ممکن است نیاز به بستری کردن بیمار باشد، اما اکثر بیماران احتیاج به مراقبت‌های بیمارستانی ندارند. استراحت اجباری و طولانی در بستر برای حصول به بهبودی کامل ضروری نیست، اما بسیاری از بیماران با محدود کردن فعالیت بدنی حال بهتری پیدا می‌کنند. یک رژیم غذایی پُرکالری مطلوب می‌باشد، و از آنجایی که بسیاری از بیماران ممکن است در اواخر روز دچار تهوع شوند، لذا دریافت اصلی کالری در صبح بهتر از هر وقت دیگری تحمل می‌شود. در صورتی که بیمار استفراغ پابرجا و مداوم داشته باشد و نتواند دریافت خوراکی را ادامه دهد، تغذیه درون سیاهرگی در مرحله حاد ضروری می‌باشد. باید از مصرف داروهایی که عوارض نامطلوبی مانند کِلستاز دارند و داروهایی که توسط کبد متابولیزه می‌شوند، اجتناب نمود. در صورت وجود خارش شدید، استفاده از کلستیرامین که یک رزین متصل شونده به نمک صفراوی است معمولاً باعث تخفیف این علامت خواهد شد. درمان با گلوکوکورتیکوئید هیچ ارزشی در هپاتیت حاد ویروسی، حتی در موارد شدید، که همراه با نکروز پل زنده باشند، ندارد و ممکن است خطر ساز باشد و حتی خطر ازمان را افزایش دهد (مانند آنچه در هپاتیت حاد B رخ می‌دهد).

جدا کردن فیزیکی مبتلایان به هپاتیت در یک اتاق و حمام واحد به ندرت ضرورت پیدا می‌کند، مگر در موارد بی‌اختیاری مدفوع برای هپاتیت A و E یا خونریزی مهارناپذیر با حجم زیاد برای هپاتیت نوع B

اینترفرون  $\alpha$  (۵ میلیون واحد زیرجلدی روزانه برای ۴ هفته، سپس سه بار در هفته برای ۲۰ هفته دیگر) به مدت سه ماه پس از بروز عفونت منجر به پاسخ پایدار ویروس شناختی به میزان ۹۸٪ شد. هر چند درمان هپاتیت C حاد توصیه می‌شود، اما رژیم مطلوب، مدت درمان و زمان شروع درمان همچنان نامعلوم است. امروزه بسیاری از صاحب نظران معتقدند که بهترین رژیم درمانی برای درمان هپاتیت C مزمن، ترکیب اینترفرون pegylated طولانی‌اثر با آنالوگ نوکلئوزیدی ریباویرین است. هر چند که ارزش افزودن ریباویرین نشان داده نشده است (برای آگاهی از دوز داروها به **فصل ۳۶۲** مراجعه نمایید). طول دوره این رژیم درمانی ۲۴ هفته است که در عرض ۲ تا ۳ ماه پس از شروع بیماری آغاز می‌شود. در افراد مبتلا به زردی و زنان، احتمال بهبودی از هپاتیت C حاد بیشتر است. امروزه شاخص‌های ژنتیکی مرتبط با بهبودی خودبخودی (هابلوتایپ *IL28B CC*) در مقابل تداوم بیماری (هابلوتایپ‌های *non-CC*) مشخص شده‌اند. این تست‌های ژنتیکی به تعیین نیاز و فوریت درمان هپاتیت C حاد کمک کننده خواهند بود. آستانه بالایی برای درمان بیماران با ژنوتیپ CC و آستانه پایینی برای درمان بیماران با ژنوتیپ *non-CC* در نظر گرفته می‌شود. درمان ضد ویروسی مبتنی بر مهار کننده پروتئاز (تلاپرویر<sup>۱</sup> یا بوسپرویر<sup>۲</sup>) که به منظور درمان ژنوتیپ ۱ هپاتیت C حاد تأیید شده است، به منظور درمان هپاتیت C حاد تأییدیه دریافت نکرده است (**فصل ۳۶۲**). علاوه بر این، با توجه به تأثیر بالای درمان مبتنی بر اینترفرون pegylated در هپاتیت C حاد، افزودن یک مهار کننده پروتئاز موجب افزایش هزینه و عوارض جانبی می‌شود بدون این که بر اثر آن بیفزاید. با این حال، هنگامی که بعد از سال ۲۰۱۴، رژیم‌های ضد ویروسی خوراکی با مقاومت کم و طول مدت کم، جایگزین مراقبت‌های استاندارد کنونی شوند، رویکردهای جدیدی برای درمان هپاتیت C حاد در نظر گرفته خواهد شد (بسته به نتایج کارآزمایی‌های بالینی) و احتمالاً می‌توان برای پیشگیری از عفونت و شروع هپاتیت درمان را به صورت فوری بعد از مواجهه (مثلاً مواجهه شغلی) شروع کرد. به علت

بیمار می‌شود. پیوند ارتوتوپیک کبد با فراوانی روزافزون در مبتلایان به هپاتیت برق‌آسا انجام می‌پذیرد، که با نتایج عالی همراه بوده است (فصل ۳۶۸).

### پیشگیری دارویی

از آنجایی که درمان‌های قابل انجام برای هپاتیت حاد ویروسی محدود است، و از آنجایی که درمان ضدویروسی برای هپاتیت مزمن ویروسی پرزحمت و گران است و تنها در درصدی از بیماران مؤثر است (فصل ۳۶۲)، تأکید بر پیشگیری از طریق ایمن‌سازی می‌باشد. رویکرد پیشگیرانه برای هر یک از انواع هپاتیت ویروسی فرق می‌کند. در گذشته، پیشگیری ایمونولوژیک منحصراً متکی بر ایمن‌سازی غیرفعال با فرآورده‌های گلوبولینی آنتی‌بادی‌دار، خالص شده از طریق تفکیک با اتانل سرد و به دست آمده از پلاسمای صدها اهداکننده سالم بود. در حال حاضر، برای هپاتیت A و B و E، ایمن‌سازی فعال با واکسن، روش ترجیحی برای پیشگیری می‌باشد.

**هپاتیت A** هم ایمن‌سازی غیرفعال با ایمونوگلوبولین (IG) و هم ایمن‌سازی فعال با یک واکسن کشته شده در دسترس می‌باشند. همه فرآورده‌های IG، حاوی آنتی-HAV و محافظت‌کننده هستند. IG، در صورتی که پیش از تماس یا در خلال اوایل دوره نهفتگی تجویز شود، در پیشگیری از بروز هپاتیت A علامت‌دار، مؤثر است. جهت "پیشگیری پس از تماس"<sup>۱</sup> برای افرادی که در تماس نزدیک با مبتلایان به هپاتیت A هستند (در خانه، تماس جنسی، در مؤسسات نگهداری)، تجویز ۰/۰۲ mL/kg هر چه زودتر پس از تماس توصیه می‌شود؛ این مقدار، حتی اگر تا ۲ هفته پس از تماس تجویز شود، ممکن است مؤثر باشد. پیشگیری برای افرادی که بیشتر واکسن هپاتیت A دریافت کرده‌اند، تماس‌های اتفاقی (دفترکار، کارخانه، مدرسه، یا بیمارستان)، برای اکثر افراد سالمند (که بسیار محتمل است که مصون باشند)، یا برای کسانی که می‌دانیم در سرم خود آنتی-HAV دارند، لازم نیست. در مهدکودک‌ها با شناسایی موارد هپاتیت A در

با یا بدون هپاتیت D همزمان) و هپاتیت C. از آنجا که اکثر بیماران بستری مبتلا به هپاتیت A به مقدار ناچیزی HAV دفع کرده یا اصلاً دفع نمی‌کنند، لذا احتمال انتقال HAV توسط این بیماران در طول مدت بستری‌شدنشان اندک است. بنابراین، احتیاطات روده‌ای پر زحمت، دیگر توصیه نمی‌شوند. هرچند به هنگام جابه‌جا کردن لگن‌ها یا مواد مدفوعی مبتلایان به هپاتیت A باید دستکش پوشید، اما این احتیاطات چیزی جدا از اقدامات معقولی که برای همه بیماران بستری انجام می‌شوند، نمی‌باشند. برای مبتلایان به انواع B و C هپاتیت، تأکید باید بر احتیاطات خونی می‌باشد، یعنی اجتناب از تماس مستقیم و بدون دستکش دست‌ها با خون و سایر مایعات بدن. احتیاطات روده‌ای ضروری نمی‌باشند. اهمیت احتیاطات بهداشتی ساده، از قبیل شستن دست‌ها، فوق‌العاده مورد تأکید است. احتیاطات عمومی تصویب شده برای همه بیماران در مورد مبتلایان به هپاتیت ویروسی نیز صدق می‌کنند. بیماران بستری را می‌توان هنگامی که بهبود چشمگیر در علائم پدیدار می‌شود، روند چشمگیر رو به کاهشی در مقدار آمینوترانسفرازها و بیلی‌روبین سرم مشاهده می‌گردد، و PT به حد طبیعی بازگشت می‌نماید مرخص نمود. افزایش خفیف آمینوترانسفرازها را نباید مورد منعی برای بازگشت تدریجی به فعالیت طبیعی قلمداد نمود.

در هپاتیت برق‌آسا، درمان، حمایتی بوده و شامل حفظ توازن مایعات، حمایت گردش خون و تنفس، مهار خونریزی، اصلاح هیپوگلیسمی، و درمان سایر عوارض حالت اغما در دوره انتظار برای بازسازی و ترمیم کبد می‌باشد. دریافت پروتئین باید محدود شده و لاکتولوز یا نئومایسین خوراکی تجویز شود. در آزمون‌های شاهددار نشان داده شده است که درمان با گلوکوکورتیکوئید مؤثر نمی‌باشد. همچنین، ثابت نشده است که تعویض خون، پلاسمافرز، گردش خون متقاطع با خون انسانی<sup>۱</sup>، خون‌رسانی متقاطع کبد خوک<sup>۲</sup>، هموپرفیوژن، و وسایل خارج جسمی کمکی کبد<sup>۳</sup>، بقای بیمار را افزایش دهند، مراقبت‌های بسیار شدید و دقیق و از جمله استفاده پیشگیرانه از آنتی‌بیوتیک‌ها، تنها عاملی است که به نظر می‌رسد واقعاً باعث افزایش بقای

1- human cross - circulation

2- porcine liver cross - perfusion

3- extracorporeal liver-assist devices

4- postexposure prophylaxis

جدول ۷-۳۶ برنامه واکسیناسیون هپاتیت A			
سن (برحسب سال)	تعداد تزریق	مقدار	برنامه برحسب ماه
HAVRIX (GlaxoSmith Kline) <sup>۱</sup>			
۱-۱۸	۲	۷۲۰ ELU <sup>۲</sup> (۰.۵mL)	ماه صفر، ۱۲-۶
≥۱۹	۲	۱۴۴۰ ELU (۱mL)	ماه صفر، ۱۲-۶
VAQTA (Merck)			
۱-۱۸	۲	۲۵ واحد (۰.۵mL)	ماه صفر، ۱۸-۶
≥۱۹	۲	۵۰ واحد (۱mL)	ماه صفر، ۱۸-۶

۱. TWINRIX که یک واکسن مختلط حاوی هپاتیت A و B است، برای محافظت همزمان علیه هر دوی این ویروس‌ها در بین بزرگسالان (سن ≤ ۱۸ سال) دارای مجوز است. هر دوز ۱/۰ mL از این واکسن، حاوی ۷۲۰ ELU از واکسن هپاتیت A و ۲۰ μg از واکسن هپاتیت B است. استفاده از این مقادیر در ماه‌های صفر، یک و شش توصیه می‌شود.

۲. واحدهای سنجش ایمنی وابسته به آنزیم.

اختصارات: ELU: واحد سنجش ایمنی وابسته به آنزیم.

ظرف مدت ۴ هفته پیش از یک تماس مورد انتظار (از قبیل سفر به یک منطقه اندمیک) داد، روش ارجح برای پیشگیری ایمونولوژیک پیش از تماس<sup>۱</sup> می‌باشد. در صورتی که سفر قریب‌الوقوع باشد، باید به همراه دوز اول واکسن، IG نیز (۰/۰۲ mL/kg) در یک محل دیگر از پوست تزریق شود. از آنجایی که واکسیناسیون باعث مصونیت دیرپا می‌شود (سطوح محافظت‌کننده آنتی-HAV قاعدتاً دست کم تا ۲۰ سال پس از واکسیناسیون باقی می‌مانند)، لذا افرادی که خطر برای آنها مداوم و مستمر خواهد بود (مثلاً مسافرت‌های مکرر یا مسافرینی که مدت‌های مدید در مناطق اندمیک باقی می‌مانند) باید واکسینه شوند و واکسن باید جایگزین تزریق‌های مکرر IG شود. واکسن هپاتیت A کمی پس از تولید، برای کودکان جوامعی با بروز بالای عفونت HAV توصیه شد. در سال ۱۹۹۹، این گروه گسترش یافت و تمام کودکانی را که در ایالات، کشورها و جوامع با بروز بالای HAV زندگی می‌کنند، دربر گرفت. در سال ۲۰۰۶، کمیته مشورتی ایمن‌سازی متعلق به خدمات سلامت عمومی ایالات متحده، انجام واکسیناسیون روتین علیه هپاتیت A را در تمام کودکان توصیه نمود. سایر گروه‌هایی که در معرض خطر افزایش یافته عفونت HAV بوده و کاندید واکسیناسیون هپاتیت A هستند عبارت‌اند از: کارکنان نظامی، جمعیت‌هایی که همه‌گیری‌های چرخه‌ای هپاتیت A دارند

کودکان یا کارکنان باید پیشگیری ایمونولوژیک برای افراد مرکز و خانواده اطفال انجام شود. زمانی که منشأ مشترک همه‌گیری هپاتیت A شناسایی می‌شود، معمولاً به قدری از شروع دوره نهفتگی گذشته است که IG نمی‌تواند مؤثر باشد؛ با این وجود، پیشگیری ممکن است فراوانی موارد ثانویه را محدود نماید. پیش از ظهور واکسن، برای کسانی که به کشورهای گرمسیر، کشورهای در حال توسعه، و سایر مناطق خارج از مسیر متعارف گردشگران سفر می‌کنند، پیشگیری با IG توصیه می‌شد. هنگامی که چنین مسافرتی کمتر از ۳ ماه به طول می‌انجامد، ۰/۰۲ mL/kg تجویز می‌شد؛ برای مسافرت طولانی‌تر با اقامت در این مناطق، مقدار ۱ mL/kg ۰/۰۶ هر ۴ تا ۶ ماه یکبار توصیه می‌شد. تجویز گلوبولین مشتق از پلاسما بی‌خطر است؛ تمامی ایمونوگلوبولین‌های فعلی، مراحل خنثی‌سازی ویروسی را پشت سر می‌گذارند و باید فاقد HCV-RNA در تست PCR باشند. تجویز ایمونوگلوبولین عضلانی با انتقال HBV، HCV یا HIV همراه نبوده است.

نشان داده شده است که واکسن‌های غیرفعال شده با فرمالین که از سوش‌های HAV تضعیف‌شده در کشت بافتی ساخته شده‌اند، بی‌خطر، ایمنی‌زا، و در پیشگیری از هپاتیت A مؤثر می‌باشند. استفاده از این واکسن‌ها در افرادی که دست کم یک سال سن داشته باشند به تصویب رسیده است و به نظر می‌رسد که ۴ هفته پس از یک تلقیح اولیه، ایجاد مصونیت کافی می‌نماید. واکسن هپاتیت A، اگر بتوان آن را

زیر سؤال است؛ حتی کارآیی HBIG نیز، که در چندین کارآزمایی بالینی آشکار شده است، مورد تردید واقع شده است، و به نظر می‌رسد که به کاهش فراوانی ناخوشی بالینی کمک می‌کند نه به پیشگیری از بروز عفونت. نخستین واکسن برای ایمن‌سازی فعال که در سال ۱۹۸۲ عرضه شد، از اشکال کروی و غیرعفونت‌زای ۲۲ نانومتری خالص شده HBsAg، که از پلاسما ناقلین سالم HBsAg به دست آمده بودند، تهیه شد. در سال ۱۹۸۷، یک واکسن که با مهندسی ژنتیک از مخمرهای نو ترکیب به دست آمده بود، جایگزین واکسن مشتق از پلاسما شد. این واکسن جدید، متشکل از ذرات HBsAg است که غیرگلیکوزیله بوده اما از سایر جهات هیچ فرقی با HBsAg طبیعی ندارند. دو واکسن نو ترکیب برای استفاده در ایالات متحده تأیید شده‌اند. توصیه‌های فعلی را می‌توان به توصیه‌های مربوط به پیشگیری پیش از تماس و توصیه‌های مربوط به پیشگیری پس از تماس تقسیم نمود.

برای پیشگیری پیش از تماس علیه هپاتیت B برای افرادی که تماس مکرر دارند سه تزریق درون ماهیچه‌ای (دلتوئید، نه گلوئال) از واکسن هپاتیت B در زمان‌های ۰، ۱، و ۶ ماه توصیه می‌شود؛ افراد در معرض خطر عبارت‌اند از: کارکنان بهداشتی که در تماس با خون هستند، کارکنان ایمنی در جامعه که خط اول پاسخ‌دهی هستند<sup>۱</sup>، بیماران و کارکنان بخش همودایالیز، ساکنین و کارکنان نگهداری مؤسسات نگهداری معلولین ذهنی، معتادان تزریقی، زندانیان مراکز بازپروری درازمدت، افراد دارای شرکای متعدد جنسی یا کسانی که بیماری منتقله از راه جنسی داشته‌اند، اشخاصی از قبیل مبتلایان به هموفیلی که احتیاج به درمان درازمدت پر حجم با مشتقات خونی دارند، اعضای خانواده و کسانی که با افراد دارای عفونت مزمن HBV تماس جنسی دارند. ساکنین مناطق آندمیک یا افرادی که مسافرت‌های طولانی به این مناطق دارند، و کودکان واکسینه نشده زیر ۱۸ سال و کودکانی که جزء بومیان آلاسکا، ساکنین جزایر اقیانوس آرام، یا اعضای خانوارهایی هستند که متشکل از مهاجرین نسل اول از کشورهای آندمیک می‌باشند، افرادی که در کشورهای با شیوع عفونت HBV  $\geq 2\%$  به دنیا آمده‌اند؛ بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن؛ افراد کمتر از ۶۰ سال مبتلا به دیابت

(مثلاً، بومیان آلاسکا)، کارکنان مهد کودکها، کسانی که با پرمات‌ها (نخستی‌ها) سروکار دارند، آن دسته از کارکنان آزمایشگاه که در معرض هپاتیت A یا نمونه‌های مدفوعی قرار دارند، و مبتلایان به بیماری مزمن کبدی. چون خطر هپاتیت A برق‌آسا در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن، بالا است - در بعضی بررسی‌ها مشاهده شده اما در سایر مطالعات تأیید نشده است - این بیماران و نیز مبتلایان به هپاتیت مزمن B کاندید واکسیناسیون هپاتیت A محسوب می‌شوند. سایر جمعیت‌هایی که خطر ابتلا به هپاتیت A در آنها زیاد است و باید واکسینه شوند، عبارت‌اند از: مردان همجنس‌گرا، معتادین به مواد مخدر تزریقی، و بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی که به تزریق مکرر فرآورده‌های انعقادی تغلیظ یافته، نیاز دارند، مسافرین ایالات متحده به کشورهای با اندیمیسیتۀ متوسط تا بالای هپاتیت A، پروفیلاکسی پس از تماس با مبتلایان هپاتیت A، اعضای خانواده و تماس نزدیک با بچه‌های فرزندان خوانده‌ای که از کشورهای با اندیمیسیتۀ متوسط تا بالای هپاتیت A پذیرفته شده‌اند. مقدار و تناوب تجویز واکسن برای ۲ نوع واکسن تأیید شده، متفاوت است (جدول ۷-۳۶۰)؛ تمام تزریق‌ها به صورت داخل عضلانی انجام می‌شوند. گزارش شده است که واکسن هپاتیت A در پیشگیری از موارد ثانویۀ خانگی و مراکز نگهداری روزانه هپاتیت A حاد مؤثر می‌باشد. از آنجا که واکسن پیشگیری طولانی مدت را تضمین می‌کند و استفاده آن آسان‌تر است، در سال ۲۰۰۶، انجمن مشاوره‌ای ایمن سازی خدمات سلامت عمومی ایالت متحده اعلام کرد که واکسن هپاتیت A برای پروفیلاکسی بعد از مواجهه در افراد سالم ۲ تا ۴۰ سال، بر IG ارجحیت دارد. در مورد افراد جوان‌تر یا مسن‌تر، بیماران با نقص ایمنی و بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن باید IG تجویز شود. در ایالات متحده کاهش در مور تالیته گزارش شده ناشی از هپاتیت A به موازات کاهش در بروز عفونت‌های جدید سالیانه به علت استفاده از واکسن، رخ داد.

**هپاتیت B** تا سال ۱۹۸۲، پیشگیری از هپاتیت B مبتنی بر پیشگیری ایمنولوژیک غیرفعال<sup>۱</sup> بود که یا با Ig استاندارد (حاوی مقدار کمی آنتی-HBs) و یا با ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG، حاوی آنتی-HBs با عیار بالا) انجام می‌شد. کارآیی IG استاندارد هرگز به اثبات نرسیده است و همچنان

1- passive

2- first-responder public safety workers

جدول ۸-۳۶ برنامه واکسیناسیون پیش از تماس هپاتیت B			
گروه هدف	تعداد دوزها	دورهها	برنامه، ماهها
<sup>۱</sup> RECOMIVAX-HB (Merck)			
کودکان، شیرخواران (کمتر از یک سال تا ۱۰ سال)	۳	۵μg(۰,۵mL)	صفر، ۱-۲، ۴-۶
نوجوانان (۱۱-۱۹ سالگی)	۳ یا ۴	۵μg(۰,۵mL)	۰-۲، ۴-۶ و ۱۲-۲۴ یا ۱۰، ۱۲، ۲۴
	یا		
	۲	۱۰μg(۱,۰mL)	۰، ۴-۶ (سن ۱۱-۱۵)
بزرگسالان (۲۰ سال یا بالاتر)	۳	۱۰μg(۱,۰mL)	۰-۲، ۴-۶ و ۱۲-۲۴
بیماران همودیالیزی <sup>۲</sup>			
زیر ۲۰ سال	۳	۵μg(۰,۵mL)	صفر، ۱، ۶
۲۰ سال یا بالاتر	۳	۴۰μg(۴,۰mL)	صفر، ۱، ۶
<sup>۳</sup> ENGRIX-B (GlaxoSmithkline)			
شیرخواران، کودکان (زیر یک سال تا ۱۰ سال)	۳ یا ۴	۱۰μg(۰,۵mL)	۰، ۱-۲، ۴-۶، یا ۱۰، ۱۲، ۲۴
نوجوانان (۱۰-۱۹ سالگی)	۳ یا ۴	۱۰μg(۰,۵mL)	۰، ۱-۲، ۴-۶، یا ۱۰، ۱۲، ۲۴
بزرگسالان (۲۰ سال یا بالاتر)	۳ یا ۴	۲۰μg(۱,۰mL)	۰-۲، ۴-۶ و ۱۲-۲۴ یا ۱۰، ۱۲، ۲۴
بیماران همودیالیزی <sup>۲</sup>			
کمتر از ۲۰ سال	۴	۱۰μg(۰,۵mL)	صفر، ۱، ۲، ۶
۲۰ سال یا بالاتر	۴	۴۰μg(۴,۰mL)	صفر، ۱، ۲، ۶

۱) این کارخانه، ترکیبی مجوزدار از واکسن هپاتیت B و واکسن‌هایی علیه هموفیلوس آنفلوانزا نوع b و نایسریا مننژیتیدیس (Comvax) ساخته است که در شیرخواران و کودکان کم‌سن‌وسال استفاده می‌شود. لطفاً برای اطلاع از مقدار و برنامه زمانی تزریق\*، به دستورالعملی که در داخل جعبه این محصول قرار دارد مراجعه کنید.

۲) این گروه، همچنین شامل دیگر افراد دچار نقص ایمنی می‌شود.

۳) این کارخانه، دو ترکیب دارای مجوز از واکسن‌های هپاتیت B را تولید می‌کند: ۱) Twinrix (واکسن نوترکیب هپاتیت B به علاوه واکسن غیرفعال هپاتیت A) برای ایجاد محافظت همزمان علیه هر دوی این ویروس‌ها در بین بزرگسالان جوان (۱۸ سال و بالاتر) دارای مجوز است. هر دوز ۱/۰mL حاوی ۷۲۰EiU<sub>B</sub> از واکسن هپاتیت A و ۲۰μg از واکسن هپاتیت B است. این مقادیر، در ماه‌های صفر، ۱ و ۶ استفاده می‌شوند. ۲) Pediatrix، (واکسن نوترکیب هپاتیت B به علاوه دیفتی و توکسینید کزاز، سیاه‌سرفه و پولیوویروس غیرفعال) برای استفاده در شیرخواران و کودکان کم‌سن‌وسال دارای مجوز است. لطفاً برای اطلاع از مقادیر و جدول زمانی تزریق، به اطلاعات داخل جعبه فراورده مراجعه کنید.

ایالات متحده که میزان اندمیک HBV پایین است، علیرغم موجود بودن واکسن‌های بی‌خطر و مؤثر برای هپاتیت B، راهبرد واکسینه کردن افرادی که جزء گروه‌های پرخطر هستند، کارآمد نبوده است. پس از ظهور واکسن‌ها، میزان بروز موارد جدید هپاتیت B در ایالات متحده همچنان افزایش

ملیتوس (افراد  $\geq ۶۰$  سال با توجه به نظر پزشک معالج‌شان)؛ افراد مبتلا به بیماری کلیوی مرحله نهایی؛ افراد مبتلا به عفونت HIV (برنامه‌های دیگر واکسیناسیون انتخابی به طور خلاصه در جدول ۸-۳۶ ذکر شده‌اند). آبیستنی ممنوعیتی برای واکسیناسیون نمی‌باشد. در مناطقی از قبیل

تجویز می‌شود) تزریق شده و به دنبال آن دوره کاملی از واکسن هپاتیت B (که ظرف هفته اول پس از تماس شروع می‌شود) تزریق می‌گردد. برای اشخاصی که از طریق تماس جنسی با یک فرد مبتلا به هپاتیت B حاد قرار گرفته‌اند، دوز درون ماهیچه‌ای واحدی از HBIG ( $0.06 \text{ mL/kg}$ ) باید ظرف ۱۴ روز پس از تماس داده شود و به دنبال آن دوره کاملی از واکسن هپاتیت B تزریق شود. هنگامی که HBIG و واکسن هپاتیت B هر دو توصیه شده باشند، می‌توان آنها را همزمان اما در محل‌های جداگانه تزریق کرد. برای ثبت اکتساب ایمنی، آزمایش بزرگسالان از نظر آنتی‌بادی ضد HBs بعد از یک دوره واکسن توصیه می‌شود؛ اما از آنجا که ایمنی‌زایی واکسن هپاتیت B در شیر خواران معمولاً همواره رخ می‌دهد، آزمایش anti-HBs بعد از واکسیناسیون در کودکان توصیه نمی‌شود.

مدت زمان دقیق محافظتی که واکسن هپاتیت B ایجاد می‌کند نامعلوم است؛ با این وجود، حدوداً ۸۰ تا ۹۰ درصد از واکسینه‌شدگانی که سیستم ایمنی سالمی دارند، سطوح محافظت‌کننده آنتی-HBs را به مدت دست کم ۵ سال، و ۶۰ تا ۸۰ درصد آنها برای ۱۰ سال، حفظ می‌کنند. از آن پس و حتی پس از آن که آنتی-HBs غیرقابل ردیابی شد، محافظت در برابر هپاتیت B بالینی، وجود آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBs) در خون، و عفونت مزمن HBV، تداوم می‌یابد. در حال حاضر، تزریق واکسن یادآور<sup>۲</sup> به‌طور معمول توصیه نمی‌شود، مگر در افراد دچار سرکوب ایمنی که آنتی-HBs قابل شناسایی نداشته یا افراد دارای کفایت ایمنی که پس از آن که آنتی‌بادی، دیگر در خون آنها قابل شناسایی نیست، دچار تلقیح پوستی با مواد HBsAg مثبت می‌گردند. به‌طور اخص، برای بیماران همودیالیزی، انجام آزمون سالانه آنتی-HBs پس از واکسیناسیون توصیه می‌شود؛ هنگامی که سطح آنتی-HBs به زیر  $10 \text{ mIU/mL}$  سقوط می‌کند، تجویز مقادیر یادآور توصیه می‌شود. همانطور که در بالا گفته شد افرادی که در معرض خطر هر دو هپاتیت B و A هستند، می‌توانند از واکسن ترکیبی، دارای  $220 \text{ ELUs}$  از HAV غیرفعال شده و  $20 \mu\text{g}$  از HBsAg نو ترکیب استفاده کنند (سه نوبت در ماه‌های صفر، ۱ و ۶).

یافت؛ کمتر از ۱۰٪ از کل افراد هدف‌گیری شده در گروه‌های پرخطر عملاً واکسینه شده‌اند، و حدوداً ۳۰٪ از مبتلایان به هپاتیت B حاد تک‌گیر در مقوله هیچ یک از گروه‌های پرخطر قرار نمی‌گیرند. بنابراین، برای مؤثر بودن بر فراوانی عفونت HBV در یک منطقه با میزان اندمیک پایین از قبیل ایالات متحده، واکسیناسیون همگانی هپاتیت B در کودکی توصیه شده است. برای کودکان واکسینه نشده‌ای که پس از اجراء طرح واکسیناسیون همگانی نوزادان متولد شده‌اند، واکسیناسیون در اوایل نوجوانی (در سن ۱۱ تا ۱۲ سالگی) توصیه شد، و سپس این توصیه‌ها برای دربرگرفتن تمام اطفال واکسینه نشده سنین صفر تا ۱۹ سال، گسترش یافت. در نواحی هیپراندمیک برای HBV، مانند آسیا، واکسیناسیون همگانی کودکان باعث کاهش قابل ملاحظه‌ای در بروز هپاتیت B و عوارض آن (شامل کارسینوم سلول کبدی) ظرف ۱۰ تا ۱۵ سال شده است.

دو واکسن مشابه نو ترکیب برای هپاتیت B در دسترس می‌باشد، یکی حاوی  $10 \mu\text{g}$  از HBsAg (Recombivax-HB) و دیگری حاوی  $20 \mu\text{g}$  از HBsAg (Engerix-B)، و مقادیر توصیه شده برای هر تزریق بین این دو فرآورده متفاوت است (جدول ۸-۳۶۰). ترکیب‌هایی از واکسن هپاتیت B با دیگر واکسن‌های دوران کودکی نیز وجود دارند (جدول ۸-۳۶۰).

برای افراد واکسینه نشده‌ای که در معرض تماس با HBV قرار گرفته‌اند، پیشگیری پس از تماس با ترکیبی از HBIG (برای رسیدن سریع به عیار بالای آنتی-HBs در گردش) و واکسن هپاتیت B (برای حصول مصونیت طولانی مدت و نیز کارایی آشکار آن در تخفیف شدت ناخوشی بالینی پس از تماس) توصیه می‌شود. برای آن دسته از نوزادان متولد شده از مادران HBsAg مثبت که در دوران حوالی زایمان در معرض HBV قرار گرفته‌اند، دوز واحدی از HBIG ( $0.5 \text{ mL}$ ) باید بلافاصله پس از تولد به صورت درون ماهیچه‌ای در ران تزریق شود، و به دنبال آن دوره کاملی از سه تزریق واکسن نو ترکیب هپاتیت B (مقادیر فوق‌الذکر را ببینید) ظرف ۱۲ ساعت نخست پس از تولد شروع شود. برای افرادی که تلقیح مستقیم پوستی یا تماس مخاطی با خون یا مایعات HBsAg مثبت بدن داشته‌اند (مثلاً، فرو رفتن تصادفی سوزن<sup>۱</sup>، سایر طرق نفوذ مخاطی، یا بلع)، دوز درون ماهیچه‌ای واحدی از HBIG ( $0.06 \text{ mL/kg}$ )، که هر چه زودتر پس از تماس

1- needle stick

2- booster

3- enzyme linked immunoassay units

**هپاتیت D** عفونت هپاتیت D با تزریق واکسن هپاتیت B به افراد مستعد، قابل پیشگیری می باشد. هیچ فرآورده ای به منظور پیشگیری ایمونولوژیک از عفونت سوار شده HDV در ناقلین HBsAg موجود نمی باشد؛ برای آنها، پرهیز از تماس های پوستی و محدود کردن تماس نزدیک با مبتلایان به عفونت HDV توصیه می شود.

**هپاتیت C** نشان داده شده است که IG در پیشگیری از هپاتیت C مؤثر نمی باشد و دیگر در موارد تماس های حوالی زایمان، فرورفتن سوزن، یا تماس های جنسی جهت پیشگیری پس از تماس توصیه نمی شود. هرچند نمونه شاخص واکسن که باعث ایجاد آنتی بادی علیه پوشش پروتئینی HCV می شود تولید شده است، اما در حال حاضر واکسیناسیون هپاتیت C به لحاظ عملی قابل انجام نمی باشد. ناهمگونی ژنوتیپی و شبه گونه ای این ویروس، و نیز گریز ویروس از آنتی بادی های خنثی کننده به کمک جهش های سریع، دست به دست هم می دهند تا HCV را هدف دشواری برای پیشگیری ایمونولوژیک با واکسن نمایند. پیشگیری از هپاتیت C مرتبط با انتقال خون از طریق روش های زیر - که یکی پس از دیگری عرضه و معمول شدند - تحقق یافته است: مستثنی کردن کسانی که در ازای پول خون می دهند و اتکا بر اهداکنندگان داوطلب به عنوان منبع خون؛ غربالگری خون اهداشده با نشانگرهای جایگزین از قبیل ALT (که دیگر توصیه نمی شود) و آنتی - HBe، یعنی نشانگرهایی که بخشی از جمعیت اهداکننده را که خطر ابتلا به عفونت های خونی در آنها بیشتر است شناسایی می نمایند؛ مستثنی کردن اهداکنندگانی که در گروه های پرخطر از نظر ایدز قرار دارند و معمول کردن آزمون های غربالگری آنتی - HIV، و آزمون های غربالگری سرولوژیک و ویرولوژیک برای عفونت HCV که روز به روز حساسیت بیشتری پیدا می کنند.

پیشگیری از هپاتیت C در غیاب ایمن سازی فعال یا غیرفعال، از طریق تغییرات رفتاری و رعایت مواردی برای محدود ساختن تماس با افراد آلوده انجام می شود. توصیه هایی که شناسایی موارد غربالینی هپاتیت را برای درمان طبی مطرح می کنند، دارای این منفعت ثانویه نیز هستند که افرادی را شناسایی می کنند که تماس با آنها، خطر آلودگی را در پی دارد. برنامه ای به نام نگاه به گذشته برای

شناسایی افرادی که قبل از سال ۱۹۹۲، انتقال خون داشته و متعاقباً مشخص شده اهداکننده خون به هپاتیت C مبتلا بوده است، پیشنهاد گردیده است. به علاوه انجام آزمون آنتی - HCV برای گروه های زیر نیز توصیه می شود: افرادی که در سال های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵ متولد شده اند؛ افرادی که قبل از معرفی آزمون های غربالگری نسل دوم در سال ۱۹۹۲، خون یا پیوند بافتی دریافت کرده اند؛ افرادی که قبلاً از داروهای تزریقی استفاده کرده اند (یا سایر داروهای ممنوع را از طریق غیر تزریقی استفاده می کردند)؛ بیمارانی که بطور مزمن همودیالیز شده اند؛ بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی که عوامل انعقادی دریافت کرده اند که قبل از سال ۱۹۸۷ از مخازن خون تولید شده بودند؛ افراد با سطح افزایش یافته آمینوترانسفرازها؛ کارکنان بهداشتی که با خون یا سوزن های آلوده HCV - مثبت تماس داشته اند؛ دریافت کننده های خون یا اعضا از یک دهنده که بعداً معلوم شده است که هپاتیت C مثبت بوده است؛ افراد مبتلا به عفونت HIV، کارکنان بهداشتی پس از فرورفتن سوزن یا پس از تماس های غیرپوستی با مواد عفونی HCV؛ شریک جنسی فرد مبتلا به هپاتیت C، و نوزادان متولد شده از مادران HCV - مثبت (جدول ۴-۳۶).

برای کسانی که شریک جنسی ثابت و تک همسر دارند، انتقال جنسی هپاتیت C نامحتمل بوده و رعایت احتیاط های جنسی ممانعت کننده از انتقال، توصیه نمی شود. برای افرادی که چند شریک جنسی داشته یا مبتلا به بیماری های آمیزشی هستند، خطر انتقال جنسی هپاتیت C افزایش می یابد و رعایت احتیاط های جنسی ممانعت کننده از انتقال (کاندوم های لاتکس) توصیه می شود. بیمار مبتلا به هپاتیت C باید از استفاده مشترک از تیغ اصلاح، مسواک و ناخن گیر، با شرکای جنسی و اعضای خانواده اش خودداری نماید. در مورد نوزادان متولد شده از مادران مبتلا به هپاتیت C، رعایت احتیاط خاصی توصیه نمی شود، و استفاده نوزاد از شیر مادر را نباید ممنوع کرد.

**هپاتیت E** هنوز معلوم نشده است که آیا IG از بروز هپاتیت E پیشگیری می کند یا خیر. واکسن نو ترکیب ژنوتیپ ۱ مطمئن و مؤثر برای هپاتیت E تولید شده و در مناطق اندمیک در دسترس بوده ولی در ایالات متحده یافت نمی شود.

## هیپاتیت توکسیک و هیپاتیت ناشی از دارو

۳۶۱

William M. Lee, Jules L. Dienstag

استنشاق هر گونه عامل شیمیایی<sup>۱</sup> (شامل سم‌های صنعتی، داروها و همچنین داروهای مکمل (CAMs)<sup>۲</sup> ممکن است موجب آسیب کبدی شود. در بین بیماران مبتلا به نارسایی کبدی حاد، آسیب کبدی ناشی از دارو بیشترین عامل بوده و سمیت کبدی که در کارآزمایی‌های بالینی مشخص می‌شود مسئول ممنوعیت استفاده بسیاری از داروهای جدید می‌باشد. ضروری است که برای تشخیص آسیب کبدی ناشی از دارو به دقت دربارهٔ تماس با مواد شیمیایی به کار رفته در محل کار یا منزل، دربارهٔ داروهایی که با نسخه یا "آزاد" تهیه می‌شوند، و داروهای گیاهی یا طب مکمل سؤال شود. داروهای سمی برای کبد ممکن است مستقیماً به سلول‌های کبدی آسیب بزنند، بطور مثال از طریق یک رادیکال آزاد یا متابولیت واسطه‌ای که باعث پراکسیداسیون چربی‌های غشا و آسیب سلولهای کبد می‌شود. گاهی دارو یا متابولیت آن ممکن است اجزای سیستم ایمنی ذاتی یا اکتسابی را فعال کند، مسیرهای آپوپتوز<sup>۳</sup> را فعال کند، یا باعث شروع آسیب به مسیرهای ترشح صفرا شود. (شکل ۱-۳۶۱). تداخل در پمپ‌های کانالیکولی صفرا، ممکن است منجر به تجمع درونزاد اسیدهای صفراوی و در نتیجه، آسیب کبد شود. این آسیب‌های ثانویه به نوبهٔ خود، ممکن است به نکرز سلولهای کبدی، آسیب مجاری صفراوی، ایجاد کلستاز، یا مهار مسیرهای حرکت چربی‌ها، مهار سنتز پروتئین یا اختلال در اکسیداسیون اسیدهای چرب در میتوکندری‌ها و در نتیجه، اسیدوز لاکتیک و تجمع داخل سلولی تری‌گلیسرید (که از نظر بافت‌شناختی خود را به صورت استئاتوز میکروویکولی نشان می‌دهد) منجر شود. در برخی موارد، متابولیت‌های دارو باعث حساس شدن سلولهای کبدی به

سیتوکین‌های سمی شده و تفاوت بین دریافت‌کننده حساس به آسیب دارویی با دریافت‌کننده غیرحساس، ممکن است مربوط به هالوتیپ‌های HLA که اتصال هاپتن‌های مربوط به دارو را به سطح سلولی تعیین می‌کنند و پلی‌مورفیسم در آزاد شدن سیتوکین‌های رقابتی و حفاظتی باشد، برای مثال این نظریه در مورد اثر سمی استامینوفن بر کبد مطرح شده است (دنباله مبحث). مکانیسم‌های ایمنی ممکن است شامل لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک یا سائیتوتوکسیستی سلولی مرتبط با آنتی‌بادی باشد. به علاوه نقش فعال شدن ناقل‌های هسته‌ای - نظیر گیرنده سرشتی آندروستان<sup>۴</sup> (CAR) یا اخیراً گیرندهٔ پرگنان X (PXR)<sup>۵</sup> - در القای اثر سمی دارو بر کبد مطرح شده است.

### متابولیسم دارو

اکثر داروهایی که در آب، غیرمحللول هستند، مجموعه‌ای از مراحل تغییر متابولیک را می‌گذرانند و در نهایت به صورت اشکال محللول در آب درمی‌آیند که از طریق کلیه یا صفرا دفع می‌شوند. این فرآیند با اکسیداسیون یا متیلاسیون ابتدایی با واسطهٔ اکسیژنازهای چند کارکردی میکروزومال، سیتوکروم P450، (واکنش مرحله I) آغاز می‌شود و متعاقب آن، گلوکوروئیداسیون یا سولفاسیون (واکنش مرحله II) یا غیرفعال‌سازی به وسیلهٔ گلوکوتائین رخ می‌دهد. اکثر موارد سمیت کبدی داروها از متابولیت‌های سمی مرحله I ناشی می‌شوند، اما تخلیهٔ منابع گلوکوتائین و جلوگیری از غیرفعال‌سازی ترکیبات مضر به وسیلهٔ گلوکوتائین S- ترانسفرز نیز ممکن است در ایجاد آسیب کبدی نقش داشته باشند.

### آسیب کبدی ناشی از داروها

در کل دو نوع اصلی از مسمومیت کبدی با مواد شیمیایی شناخته شده‌اند: (۱) سمیت مستقیم، (۲) ایدیوسنکراتیک. همان‌گونه که در جدول ۱-۳۶۱ نشان داده شده است، هیپاتیت سمی مستقیم، با نظم و ترتیبی قابل پیش‌بینی در افراد قرار گرفته در معرض عامل زیانبار مربوطه رخ می‌دهد و

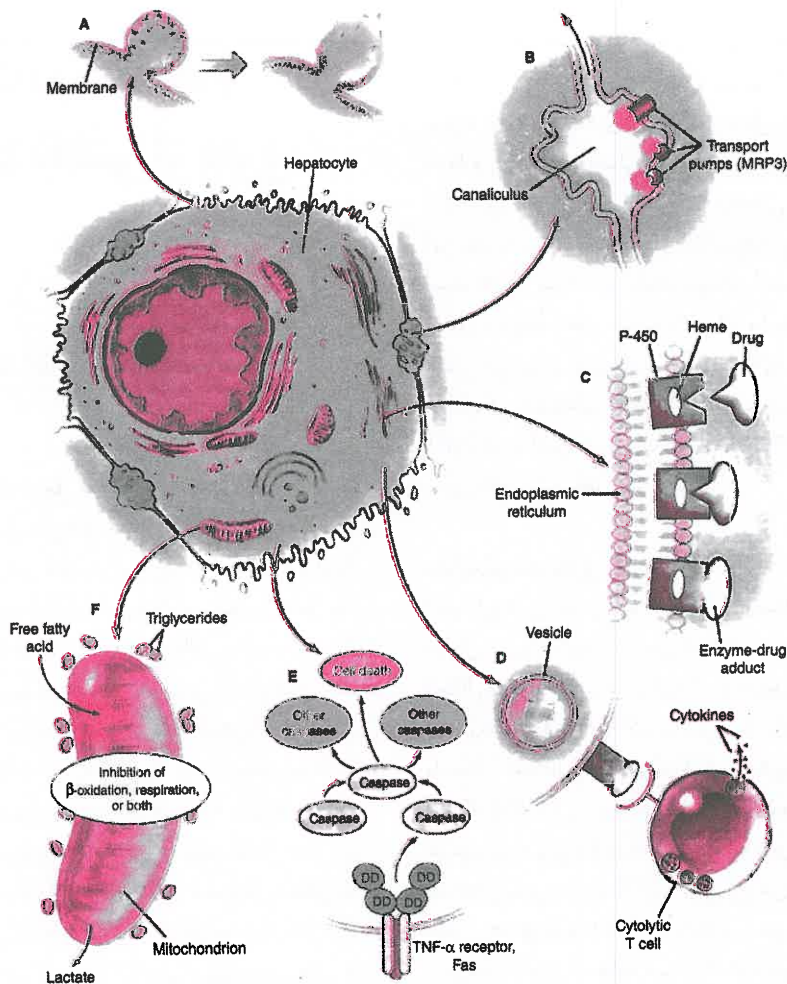
1- xenobiotic

2- Complementary and alternative medications

۳- مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول - م.

4- Constitutive androstane receptor

5- pregnane X receptor



A. پارگی غشای سلول

B. صدمه به کانالیکول‌های صفراوی (اختلال پمپ‌های انتقال)

C. اتصال کووالانسی دارو به P450 (ترکیبات دارو)

D. ترکیبات دارویی مورد هدف سیتوکین‌ها و CTLs (لنفوسیت‌های T سیتولیتیک) قرار می‌گیرند.

E. فعال شدن مسیر آپوپتوز توسط TNF $\alpha$ /Fas

F. مهار عملکرد میتوکندری.

**شکل ۱-۳۶۱ مکانیسم‌های بالقوه آسیب کبدی ناشی از دارو.** هپاتوسیت‌های طبیعی ممکن است از طریق مکانیسم‌های زیر تحت تأثیر نامطلوب قرار گیرند. A. اختلال هموستاز کسیم داخل سلولی که منجر به از هم‌گسختگی فیبریل‌های اکترین در سطح هپاتوسیت‌ها شده و باعث ایجاد حباب غشای سلولی، پارگی و لیز سلولی می‌شود. B. اختلال فیلامان‌های اکترین مجاور کانالیکول (قسمت اختصاصی سلول که مسئول ترشح صفرا است) منجر به از دست‌رفتن زوائد پرزی و از هم‌گسختگی پمپ‌های انتقال از قبیل پروتئین ۳ مرتبط با مقاومت به چنددارو (MRP3) که در واقع از دفع بیلی‌روبین و سایر ترکیبات آلی جلوگیری می‌کند، می‌شود. C. اتصال کووالانسی آنزیم سیتوکروم P450 حاوی هم به دارو که یک ترکیب فاقد عملکرد را ایجاد می‌کند. D. مهاجرت این ترکیبات آنزیم - دارو به شکل وزیکول به سطح سلول که به عنوان ایمونوژن‌های هدف جهت حمله سلول‌های T سیتولیتیک عمل می‌کند، یک پاسخ ایمنی را با مشارکت سلول‌های T سیتولیتیک و سیتوکین‌ها تحریک می‌کند. E. فعال شدن مسیرهای آپوپتوز (مرگ سلولی) توسط ریسپتور TNF $\alpha$  یا Fas (به حوزه مرگ Death Domain می‌شود) که زنجیره‌ای از کاسپاز (caspases) داخل سلولی را فعال نموده و منجر به مرگ برنامه‌ریزی سلول می‌شود. F. مهار عملکرد میتوکندری توسط اثر دوگانه بر اکسیداسیون  $\beta$  و آنزیم‌های زنجیره تنفسی منجر به شکست متابولیسم اسید چرب آزاد، فقدان تنفس هوازی و تجمع لاکتات و گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود (که DNA میتوکندری را مختل می‌کند). متابولیت‌های سمی ترشح شده در صفرا ممکن است به اپی‌تلیوم مجرای صفراوی آسیب برساند (در شکل نشان داده نشده). CTLs، لنفوسیت‌های T سیتولیتیک.

جدول ۱-۳۶۱ برخی ویژگیهای آسیب کبدی توکسیک و ناشی از دارو						
ویژگی‌ها	اثر سمی مستقیم <sup>۱</sup>	ایدیوسنکراتیک <sup>۱</sup>	متفرقه <sup>۱</sup>	اسستروژن‌ها / اسستروئیدهای آندروژنیک	آموکسی سیلین - کلاوولانیت	(ایزونیازید) (سیپروفلوکساسین)
سمیت قابل پیش‌بینی و مرتبط با دوز	+	+	+	+	+	+
دورهٔ نهفتگی	کوتاه	کوتاه	شروع دیررس	متغیر	می‌تواند کوتاه باشد	متغیر
دردمفصلی، تب، بثورات، آنوزینوفیلی	+	+	+	+	+	+
ریخت‌شناسی کبد	نکروز، ارتشاح چربی	نکروز، ارتشاح مرکز لوبولی	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک مختلط	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار
	نکروز، ارتشاح چربی	نکروز، ارتشاح مرکز لوبولی	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک مختلط	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار
	نکروز، ارتشاح چربی	نکروز، ارتشاح مرکز لوبولی	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک مختلط	هیپاتوسلولار / کلاستاتیک	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار	آسیب هیپاتوسلولار / آسیب هیپاتوسلولار

(۱) داروهای ذکر شده از نمونه‌های بارز هستند.

در واکنش‌های دارویی ایدیوسنکراتیک، بروز هیپاتیت معمولاً ناشایع (یک در ۱۰۵-۱۰۳ بیمار)، و غیرقابل پیش‌بینی بوده، وابسته به مقدار دارو نمی‌باشد، و ممکن است در هر زمانی در خلال تماس با دارو یا مدت کوتاهی پس از آن رخ دهد. اطلاعات اخیر حاکی از آن است که اکثر داروهایی که موجب سمیت ایدیوسنکراتیک می‌شوند با دوز روزانه ۱۰۰mg تجویز می‌شوند که نشان دهندهٔ نقش دوز است بدین ترتیب که داروهایی که قدرت پائینی دارند باید در دوز بالاتری تجویز شوند تا شانس اثر off-target بیشتری داشته باشند. مسألهٔ دیگر، علاوه بر دشواری‌هایی که در پیشگویی یا شناسایی هیپاتوتوکسیتهٔ دارویی ایدیوسنکراتیک وجود دارد، مسألهٔ افزایش‌های خفیف، گذرا و غیر پیشرونده در آمینوترانسفرازهای سرم است که با ادامه مصرف دارو برطرف می‌شوند. این "سازگاری" که مکانیسم آن ناشناخته است، توسط داروهایی نظیر ایزونیازید، والپروات، فنی‌توئین، و مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها) رخ می‌دهد. تظاهرات برون‌کبدی افزایش حساسیت (از قبیل بثورات، دردهای مفصلی، تب، لکوسیتوز، و

وابسته به مقدار ماده می‌باشد. دورهٔ نهفتگی بین تماس و آسیب کبدی معمولاً کوتاه است (اغلب چند ساعت)، هر چند بروز تظاهرات بالینی ممکن است به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت به تعویق بیفتد. عوامل ایجادکنندهٔ هیپاتیت سمی عموماً سموم سیستمیک بوده یا در کبد به متابولیت‌های سمی تبدیل می‌شوند. سموم کبدی مستقیم باعث بروز ناهنجاری‌های ریخت‌شناختی می‌گردند که برای هر سم خاص، نسبتاً مشخص‌کننده و قابل بازآفرینی می‌باشند. مثلاً، تتراکلرایدکربن و تری‌کلرواتیلن بطور مشخص، باعث بروز نکروز در منطقهٔ مرکز لوبولی می‌شوند، در حالی که مسمومیت با فسفر زرد نوعاً باعث آسیب پیرامون نواحی پورت می‌گردد. اکتانپتیدهای دارای سمیت کبدی آمانیتا فالوئید (*Amanita phalloides*) معمولاً نکروز بسیار وسیع کبدی ایجاد می‌نمایند. مقدار کشندهٔ این سم حدوداً ۱۰mg است، مقداری که در یک عدد کلاهک مرگ قارچ یافت می‌شود. آسیب کبدی، که اغلب تنها یک جنبه از سمیت ایجاد شده توسط سموم مستقیم کبدی می‌باشد، ممکن است تا زمان پدیدار شدن زردی تشخیص داده نشود.

که به آسیب کبدی ناشی از دارو منجر می‌شود؛<sup>۱</sup> آکساسیلین، اریترومیسین استولات<sup>۲</sup>؛ (۳) کلانژیت اسکروزان (مانند: موارد پس از انفوزیون داخل کبدی عامل شیمی درمانی فلوکسوریدین<sup>۳</sup>، برای متاستازهای کبدی از منشأ سرطان اولیه کولون)؛ (۴) کلستاز همراه با ناپدید شدن مجاری صفراوی، کلستاز "داکتوپنیک"<sup>۴</sup> مشابه آنچه در رد مزمن پیوند کبد (فصل ۳۶۸) مشاهده می‌شود (مانند: کاربامازپین، لوفلوکسازین). کلستاز دارویی ممکن است به علت اتصال داروها به ناقل‌های کانالیکولی غشایی، تجمع اسیدهای صفراوی سمی ثانویه به نارسایی پمپ‌های کانالیکولی، یا نقایص ژنتیکی در پروتئین‌های ناقل کانالیکولی ایجاد شود. افتراق بین واکنش هپاتوسلولار و کلستاز در بالین توسط R Value مشخص می‌شود. R Value نسبت میزان ALT به آلکالین فسفاتاز می‌باشد و هر دو به صورت چند برابر بالاترین حد نرمال تعریف می‌شوند. R Value بالای ۵ نشان دهنده آسیب هپاتوسلولار و  $R < 2$  نشان دهنده آسیب کلستاتیک است. R بین ۲ و ۵ نشان دهنده آسیب مختلط هپاتوسلولار - کلستاتیک می‌باشد.

تغییرات ریخت‌شناختی همچنین ممکن است شامل نکروز پل زنده کبدی (مثلاً، متیل دوبا)، یا - به ندرت - گرانولوم‌های کبدی (مثلاً، سولفونامیدها) باشند. بعضی داروها باعث تجمع میکرو یا ماکروویکولار چربی در کبد یا هپاتیت چرب<sup>۵</sup> می‌شوند، که در بعضی موارد به اختلال کارکرد میتوکندری و پراکسیداسیون چربی‌ها ارتباط داده می‌شود. سمیت شدید کبدی همراه با هپاتیت چرب، بیشتر در نتیجه سمیت میتوکندریایی ایجاد می‌شود و بطور فزاینده‌ای در بیمارانی که درمان ضد رتروویرال با داروهای مهارکننده ترانس‌کریپتاز معکوس (مانند زیدوودین، دیدانوزین) برای درمان عفونت HIV (فصل ۲۲۶) استفاده می‌کنند، مشاهده می‌شود و مصرف بسیاری از این داروها به علت سمیت کبدی متوقف شده است. عموماً اثر سمی این داروهای ضد رتروویروسی بر میتوکندری‌های کبدی، برگشت‌پذیر است، اما در اولین کارآزمایی‌های بالینی با فیاوریدین<sup>۶</sup> هپاتوکسیستی برگشت‌ناپذیر وحشتناک همراه با آسیب به میتوکندری‌ها (مهار DNA- پلیمراز  $\gamma$ ) دیده شد که منجر به

اثوزینوفیلی) در نزدیک به یک چهارم مبتلایان به واکنش‌های دارویی هپاتوتوکسیک ایدیوسنکراتیک دیده می‌شوند؛ اما شاخصه بعضی داروهای خاص هستند (و نه بقیه). هم آسیب ایمونولوژیک اولیه و هم سمیت کبدی مستقیم مربوط به تفاوت‌های ایدیوسنکراتیک در تولید متابولیت‌های سمی به توضیح واکنش‌های دارویی ایدیوسنکراتیک کمک کرده‌اند. به نظر می‌رسد که اطلاعات اخیر نشان دهنده این است که سیستم ایمنی اکتسابی به تولید ترکیبات تحریکی ایمنی ناشی از فعال‌سازی متابولیک فاز I داروی آسیب رسان پاسخ می‌دهد. احتمالاً علت این تفاوت، کینتیک متفاوت تولید متابولیت توکسیک و چندگونگی ژنتیکی در مسیرهای downstream متابولیزه‌کننده داروها یا فعال شدن سیتوکین است؛ به علاوه همراهی بین هاپلوتاایپ‌های HLA خاص با سمیت کبدی بعضی داروها از قبیل آموکسی‌سیلین/کلاولانات و فلوکلوگزاسیلین مشخص شده است. با این وجود، گهگاه چشم‌پوشی از ویژگی‌های بالینی یک واکنش آلرژیک (اثوزینوفیلی بارز بافتی، اتوانتی‌بادی‌ها، و غیره) دشوار است و فعال شدن مسیرهای IgE را پیشنهاد می‌کند. به علاوه چندین مورد سمیت کبدی دارویی با ظهور اتوانتی‌بادی‌ها مرتبط بوده است، از جمله یک رده از آنتی‌بادی‌های ضد میکروزوم‌های کبد - کلیه، به نام آنتی - LKM2، که علیه یک آنزیم سیتوکروم P450 عمل می‌کند.

واکنش‌های ایدیوسنکراتیک منجر به بروز یک الگوی ریخت‌شناختی می‌گردند که متغیرتر از الگوهای ایجاد شده توسط سموم مستقیم می‌باشند؛ یک عامل واحد اغلب قادر است انواع ضایعات را ایجاد نماید، هر چند معمولاً برخی الگوهای خاص غلبه دارند. برحسب نوع عامل درگیر، هپاتیت ایدیوسنکراتیک ممکن است منجر به بروز یک تابلوی بالینی و ریخت‌شناختی غیرقابل تمایز از تابلوی هپاتیت ویروسی گردد (مثلاً، ایزونیاژید یا سیپروفلوکسازین). این نوع آسیب سلول‌های کبدی شایع‌ترین فرم است و مشخصه آن نکروز نقطه به نقطه در سلول کبدی با ارتشاح غالب لنفاتیک مشابه هپاتیت A، B یا C حاد می‌باشد. کلستاز ناشی از دارو، از موارد خفیف تا شدید متغیر می‌باشد؛ (۱) کلستاز خفیف با آسیب محدود سلول‌های کبدی (مانند استروژن‌ها، و آندروژن‌های با استرخاف  $17\alpha$ )؛ (۲) کلستاز التهابی (مانند: آموکسی‌سیلین - کلاوولینیک اسید [شایع‌ترین آنتی‌بیوتیک

1- 17- $\alpha$ -Substituted androgens

2- erythromycin estolate 3- flouxuridine

4- ductopenic cholestasis 5- steatohepatitis

6- fialuridine

او متوجه شد که اگر در طول کارآزمایی فاز ۳ زردی رخ دهد، احتمال آسیب کبدی شدیدتر وجود دارد (با نسبت ۱۰ به ۱ بین موارد زردی و نارسایی کبدی؛ هر ۱۰ بیمار مبتلا به زردی نشان دهنده یک بیمار مبتلا به نارسایی حاد کبدی). بنابراین، یافتن موارد Hy's Law در طول تولید دارو، حاکی از عدم تأیید دارو می‌باشد، به خصوص اگر هر یک از شرکت کنندگان پیامد ناگوار مداومی داشته باشند. داروی ترولیگلیتازون<sup>۲</sup> آگونست گیرنده  $\gamma$  و عامل فعال‌کننده و تکثیرکننده پروکسیزومی است. با این که قبل از تأیید، موارد زردی Hy's Law در کارآزمایی‌های فاز ۳ رخ داد، عارضه کبدی این دارو که اولین عضو خانواده داروهای تیزاولیدین دیونی حساس‌کننده به انسولین بود بعد از تأیید و مصرف گسترده آن مشخص شد. این نمونه از هیپاتوتوکسیسیته دارویی که تنها پس از معرفی و مصرف آن شناخته شد، اهمیت نظارت بر عوارض دارویی را پس از عرضه دارو به بازار نشان می‌دهد، تا چنانچه داروهای توکسیک مشخص شدند از بازار مصرف جمع‌آوری گردند. خوشبختانه، این سمیت کبدی جزء خصوصیات نسل دوم داروهای حساس‌کننده به انسولین تیزاولیدین دیونی روزگلیتازون و پیوگلیتازون نیست. در کارآزمایی‌های بالینی، شیوع افزایش آمینوترانسفرازها در بیماران تحت درمان با این داروها، نسبت به گروه استفاده‌کننده از دارونما (پلاسبو) تفاوتی ندارد و گزارش‌های منفردی از آسیب کبدی در بین این افراد، فوق‌العاده نادرند.

در بسیاری از موارد، اثبات این که اپیزود آسیب کبدی ناشی از یک دارو می‌باشد، مشکل است. از آنجایی که هیپاتیت دارویی اغلب یک تشخیص مبتنی بر حدس و گمان است و اختلالات بسیار دیگری باعث بروز تابلوی بالینی - آسیب‌شناختی مشابه می‌گردند، لذا اثبات شواهد حاکی از وجود یک رابطه علی ممکن است دشوار باشد و به متغیرهای ارزیابی‌کننده پشتیبان اختصاصی متعددی برای رسیدن به سطح بالایی از اطمینان نیاز دارد که عبارتند از ارتباط زمانی (زمان شروع، زمان بهبودی)، تظاهرات بالینی - بیوشیمیایی، نوع آسیب (هپاسلولار در مقابل کلستاتیک)، تظاهرات خارج کبدی، احتمال مقصر بودن یک داروی مشخص بر اساس سابقه قبلی، و رد سایر دلایل احتمالی. سیستم‌های

نارسایی حاد کبدی می‌شد. فیالوریدین، یک آنالوگ پیریمیدینی فلوتوردار با اثر ضد ویروسی قوی روی ویروس هیپاتیت B است و امروزه، از بازار جمع‌آوری شده است. هدف احتمالی دیگر برای هیپاتوتوکسیسیته دارویی ایدیوسنکراتیک، سلولهای پوششی سینوزوئیدی است. وقتی این سلولها آسیب ببینند بیماری انسدادی عروقی ایجاد می‌شود، نمونه چنین آسیبی در موارد مصرف دوزهای بالای داروهای شیمی‌درمانی (مانند سیکلوفسفامید، ملفالان، بوسولفان) پیش از پیوند مغز استخوان، می‌باشد. ممکن است در اثر آسیب عروقی به اندوتلیوم وریدی پورت در اثر شیمی‌درمانی سیستمیک (مثلاً تجویز اگزالیپلاتین<sup>۱</sup> به عنوان بخشی از درمان کمکی سرطان کولون) هیپرپلازی رژنراتیو ندولر (شکل خفیف افزایش فشارخون پورت) رخ دهد.

همه واکنش‌های دارویی نامطلوب کبدی را نمی‌توان به انواع توکسیک یا ایدیوسنکراتیک رده‌بندی نمود. مثلاً، داروهای ضدبارداری خوراکی (که ترکیبی از مواد استروژنی و پروژسترونی می‌باشند) ممکن است منجر به اختلال آزمون‌های کبدی و گهگاه زردی شوند. با این وجود، آنها باعث ایجاد نکروز یا کبد چرب نمی‌شوند، تظاهرات افزایش حساسیت عموماً وجود ندارند، و به نظر می‌رسد که استعداد ابتلا به کلستاز ناشی از داروهای خوراکی جلوگیری از حاملگی به‌طور ژنتیکی تعیین می‌شود. این کلستازهای ناشی از استروژن، در زنانی که کلستاز حاملگی دارند شایع‌تر است، این بیماری در ارتباط با نقایص ژنتیکی در پروتئینهای ناقل کانالیکولی و مقاومت چند دارویی می‌باشد.

برخی انواع واکنش ایدیوسنکراتیک در کمتر از ۱٪ از هر ۱۰,۰۰۰ نفر مصرف‌کننده دارو رخ می‌دهند، و در کارآزمایی‌های بالینی که معمولاً فقط روی چند هزار نفر انجام می‌گردند کشف نمی‌شوند. FDA و کارخانه‌های داروسازی متوجه شده‌اند که باید به دنبال نشانه‌های خفیف سمیت شدید باشند و تعداد افراد شرکت‌کننده در کارآزمایی را که دچار افزایش سطح آمینوترانسفراز می‌شوند را به صورت منظم پایش کنند چرا که می‌تواند نشان دهنده سمیت احتمالی شدیدتر باشند. یک پیش‌بینی‌کننده معتبرتر برای سمیت کبدی شدید، رخداد زردی در بیماران شرکت‌کننده در کارآزمایی بالینی دارویی می‌باشد که "Hy's Law" نامیده می‌شود. این نامگذاری به احترام Hyman Zimmerman یکی از پیشگامان رشته سمیت کبدی ناشی از دارو انجام شد.

دارویی کلستاتیک، اثر مفیدی داشته باشند، لذا این داروها توصیه نمی‌شوند.

در جدول ۲-۳۶۱، چندین رده از عوامل شیمیایی، همراه با مثال‌هایی از الگوی آسیب کبدی ایجاد شده توسط آنها، نام برده شده‌اند. به نظر می‌رسد که برخی داروهای خاص مسئول پیدایش آسیب کبدی مزمن و نیز حاد می‌باشند. مثلاً، نیتروفرانتوئین، مینوسیکلین، هیدرالازین و متیل دوبا را با هپاتیت مزمن متوسط تا شدید با تظاهرات خود ایمنی، مرتبط، و تاموکسیفن و متوترکسات را در پیدایش سیروز دخیل دانسته‌اند. تغییراتی که مسمومیت با ویتامین A یا مسمومیت با آرسنیک، تماس صنعتی با وینیل کلراید، یا تجویز دی‌اکسید توریم در ساختار کبد ایجاد می‌کنند، ممکن است باعث بروز افزایش فشارخون پورت در غیاب سیروز گردند. سه عامل آخر همچنین با بروز آنژیوسارکوم کبد ارتباط داده شده‌اند. داروهای ضد بارداری خوراکی در پیدایش آدنوم کبدی و، به ندرت، کارسینوم سلول کبدی و انسداد سیاهرگ کبدی (سندرم بود-کیاری) دخیل دانسته شده‌اند. یک ضایعه غیرعادی دیگر، یعنی پلیوز کبدی<sup>۳</sup> (وجود کیست‌های خونی در کبد)، در برخی از بیمارانی که با استروئیدهای آنابولیک یا ضد بارداری درمان شده‌اند، مشاهده شده است. وجود این اختلالات کبدی طیف آسیب‌های کبدی ناشی از عوامل شیمیایی را گسترش می‌دهد و ضرورت اخذ یک شرح حال جامع دارویی را در همه مبتلایان به اختلال کارکرد کبدی مورد تأکید قرار می‌دهد. یک وب سایت مفید Liver Tox که شامل اطلاعات به روز در مورد آسیب کبدی ناشی از دارو می‌باشد از طریق مؤسسه ملی دیابت و بیماری‌های گوارش و کلیه و کتابخانه ملی طب در دسترس می‌باشد ([www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov)).

در ذیل الگوهای واکنش‌های نامطلوب کبدی برای برخی داروهای نمونه آورده شده‌اند.

### سمیت کبدی استامینوفن (سم مستقیم)

استامینوفن، شایع‌ترین علت نارسایی حاد کبدی در کشورهای غربی می‌باشد؛ تا ۷۲٪ بیماران مبتلا به سمیت

امتیازبندی مانند RUCAM<sup>۱</sup> اطمینان کافی را به دست نمی‌دهند و به صورت گسترده استفاده نشده‌اند. امروزه شبکه آسیب کبدی ناشی از دارو در آمریکا (DILIN) به یک روند سازمان یافته نظر کارشناسان وابسته است که نیاز به اطلاعات راجع به هر بیمار و بارخوانی جامع توسط ۳ کارشناس دارد که بر حسب یک مقیاس احتمال پنج درجه‌ای (قطعی، احتمال زیاد، محتمل، ممکن، ناممکن) به یک توافق می‌رسد؛ با این حال، این رویکرد برای استفاده روتین بالینی عملی نمی‌باشد.

عموماً هپاتوتوکسیسیته دارویی در افرادی که بیماری کبدی مزمن زمینه‌ای دارند شایع تر نیست، اگرچه شدت پیامد ممکن است بیشتر باشد. استثنای گزارش شده شامل هپاتوتوکسیسیته اسپیرین، متوترکسات، ایزونیاژید (فقط در برخی موارد)، درمان ضد تروویروسی برای عفونت HIV و داروهای خاصی مانند رژیم‌های آماده کننده برای پیوند مغز استخوان در حضور هپاتیت C است.

### هپاتیت سمی و هپاتیت ناشی از دارو

درمان

درمان عمده حمایتی است به جز سمیت کبدی ناشی از استامینوفن (به ادامه مطلب توجه کنید). در بیماران مبتلا به هپاتیت برق‌آسای ناشی از سمیت کبدی دارویی، پیوند کبد ممکن است جان بیمار را نجات دهد (فصل ۳۶۸). به محض مشاهده نخستین علامت یک واکنش نامطلوب، قطع مصرف داروی مشکوک الزامی است. در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است که در اثر ادامه مصرف دارو بعد از مشاهده نشانه‌ها و علائم آسیب کبدی، پیامدهای مرگباری رخ می‌دهد. در مورد سموم مستقیم، درگیری کبد نباید مانع از توجه به درگیری کلیوی یا درگیری سایر اعضا (که آنها نیز ممکن است جان بیمار را تهدید کنند) شود. بعضی از مواد گهگاهی استفاده می‌شوند اما ارزش آنها زیر سؤال رفته است: هیچگاه ثابت نشده که گلوکوکورتیکوئیدها برای هپاتوتوکسیسیته دارویی با خصوصیات آلرژیک، سیلیبینین<sup>۲</sup> برای مسمومیت با قارچ‌های هپاتوتوکسیک، و ارسودزوکسی کولیک اسید برای هپاتوتوکسیسیته

1- Roussel-Uclaf Causality Assessment Method

2- silibinin

3- peliosis hepatis

جدول ۲-۳۶۱ تغییرات اصلی ایجاد شده در ریخت‌شناسی کبد توسط برخی داروها و مواد شیمیایی متداول<sup>۱</sup>

تغییر ریخت‌شناختی عمده	رده دارویی	مثال
کلستاز	استروئید آنابولیک آنتی‌بیوتیک	متیل تستوسترون، بسیاری از مکمل‌های بدن‌سازی اریتروماسین استولات، نیتروفورانتوئین، ریفامپین، آموکسی‌سلین - کلاوولینیک اسید، اکسازولین
	ضد تشنج	کاربامازین
	ضد افسردگی	دولوکستین (Duloxetine)، میرتازاپین، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای
	ضد التهاب	سولینداک
	ضد پلاکت	کلوپیدوگرل
	ضد فشار خون	ایربسارتان (Irbesartan)، فوزینوپریل (fosinopril)
	ضد تیروئید	متی‌مازول
	مسدودکننده کانال کلسیم	نیفدپین، وراپامیل
	سرکوبگر ایمنی	سیکلو‌سیورین
	پایین آورنده چربی خون	ازتیمب
	درمان سرطان	استروئیدهای آنابولیک، بوسولقان، تاموکسیفن، ایرینوتکان (Irinotecan)، سینتارابین، تموزولومید (Temozolomide)
	ضد بارداری خوراکی	نوراتینودرل (Norethynodrel) همراه با مسترانول (mestranol)
	خوراکی پایین آورنده قندخون	کلریپروپامید
	آرامبخش	کلریپرومازین <sup>۲</sup>
کبد چرب	ضد آریتمی	آمبودارون
	آنتی‌بیوتیک	تتراسیکلین (مقادیر بالا، وردی)
	ضد تشنج	اسیدوالپروئیک
	ضد ویروس	دی‌دزوکسی‌نوکلئوزیدها (مثلاً زیدودین)، مهارکننده‌های پروتاز (مثلاً ایندیناویر، ریتوناویر)
	درمان سرطان	آسپارازیناز، متوترکسات، تاموکسیفن
هپاتیت	بیهوش‌کننده	هالوتان، فلوتان
	ضد آندروژن	فلوتامید
	آنتی‌بیوتیک	ایزونیازید <sup>۳</sup> ، ریفامپین، نیتروفورانتوئین، تلپترومایسین، مینوسایکلین <sup>۴</sup> ، پیرازینامید، تروفلوکسازین <sup>۵</sup> (Trovaflaxacin)
	ضد تشنج	فنی‌توئین، کاربامازین، والپروئیک اسید، فنوباریتال
	ضد افسردگی	ایپرونیزاید، آمی‌تریپتیلین، ترازودون، ونلافاکسین، فلوکستین، پاروکستین، دولوکستین، سرترالین، نغازودون <sup>۵</sup>
	ضد قارچ	کنوکونازول، فلوکونازول، ایتراکونازول
	پایین آورنده فشارخون	متیل دوبا <sup>۴</sup> ، کابتوبریل، انالابریل، لیزینوبریل، لوزارتان
	ضد التهاب	ایبوپروفن، ایندومتاسین، دیکلوفناک، سولینداک، برومفناک
	آنتی‌سایکوتیک	ریسپریدون

جدول ۲-۳۶۱ (ادامه) تغییرات اصلی ایجاد شده در ریخت‌شناسی کبد توسط برخی داروها و مواد شیمیایی متداول <sup>۱</sup>		
تغییر ریخت‌شناختی عمده	رده دارویی	مثال
هیپاتیت/کلستازی مختلط	ضد ویروس	زیدوودین، دیدانوزین، استاودین، نوبراپین (Nevirapine)، ریتوناویر، ایندیناویر، تیراناویر، زالسیتابین (Zalcitabine)
	مسدودکننده کانال کلسیم	نیفدیین، ورابامیل، دلتیازم
	مهارکننده کولین استراز	تاکترین
	دیورتیک	کلروتیازید
	ملین	اکسی فیزاتین <sup>۳</sup>
	مهارگرهای بازجذب نوراپی نفرین	اناموکستین (Atomoxetine)
	داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون	تروگلیتازون <sup>۵</sup> ، آکاربوز
	آنتی‌بیوتیک	آموکسی سیلین - کلاوولانیک اسید، تری‌متوپریم سولفامتوکسازول
	آنتی‌باکتریال	کلیندامایسین
	ضد قارچ	تری‌نافین
سمی (نکروز)	آنتی‌هیستامین	سیپروهیتادین
	سرکوبگر ایمنی	آزاتیوپرین
	پایین‌آورنده چربی خون	اسیدنیکوتینیک، لوواستاتین، از تیمپ
	ضد درد	استامینوفن
	هیدروکربن	تتراکلریدکربن
	فلز	فسفر زرد
	قارچ	آمانیتا فالوئیدس
	حلال	دی‌متیل فرماید
	ضد آرتمی	کینیدین، دلتیازم
	آنتی‌بیوتیک	سولفونامیدها
گرانولوم	ضد تشنج	کاربامازین
	ضد التهاب	فنیل بونازون
	مهارکننده گرانانتین اکسیداز	آلوپورینول
	شیمی‌درمانی	اگزالی بلانین، ملفالان (Melfalan)

۱) چند دارو وجود دارند که بیش از یک نوع ضایعه کبدی ایجاد می‌کنند و آنها را ذیل بیش از یک مقوله می‌بینید.

۲) به ندرت با ضایعه شبه‌سیروز اولیه صفراوی مرتبط می‌باشد.

۳) گهگاه با هیاتیت مزمن یا نکروز پل‌زنده کبدی یا سیروز مرتبط هستند.

۴) مرتبط با سندرم مشابه هیاتیت اتوایمیون

۵) به دلیل سمیت کبدی شدید، مصرف آنها قطع شده است.

غیر عمدی استامینوفن موجب نکروز کبدی مرکز لوبولی مرتبط با دوز می‌شود. مصرف بیش از حد این دارو هنگامی رخ می‌دهد که محصولات مختلفی از این دارو یا میزان نامناسب دارو به مدت چند روز برای بهبود درد یا تب استفاده

کبدی استامینوفن در اسکاندیناوی به سمت انسفالوپاتی و اختلال انعقادی پیشرفت می‌کنند و فراوانی آن در ایالات متحده و انگلستان کمتر است. مصرف یکباره استامینوفن به قصد خودکشی یا در طولانی مدت به علت مصرف بیش از حد

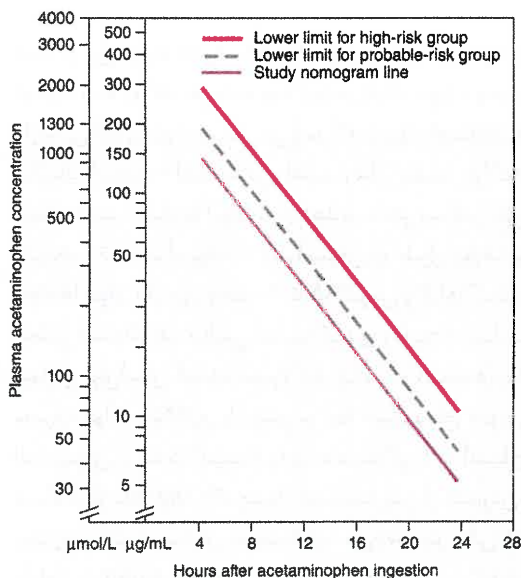
این حال، مقدار اندکی از استامینوفن نیز به وسیلهٔ یک واکنش مرحله I به وسیلهٔ سیتوکروم P450 CYP2E1، به یک متابولیت دارای سمیت کبدی تبدیل می‌شود. این متابولیت، N-استیل -P- بنزوکینون -ایمین (NAPQI) با اتصال به گلوپروتئین "محافظت‌کنندهٔ کبد" به اسید مرکاپتوریک بی‌ضرر و محلول در آب تبدیل شده و از طریق کلیه دفع می‌شود. هنگامی که مقادیر بیش از حدی از NAPQI تشکیل می‌گردد، یا سطح گلوپروتئین در کبد کاهش می‌یابد، این متابولیت به طریق کووالان به ماکرومولکول‌های نوکلئوفیلیک هیپاتوسیت متصل می‌شود و "محصول افزونه‌ای"<sup>۲</sup> استامینوفن - پروتئین را تولید می‌کند. ممکن است بتوان از این محصول‌های افزونه‌ای که روش کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا می‌تواند سطح آن را در سرم اندازه‌گیری کند، به عنوان شاخص‌های تشخیص سمیت کبدی ثانویه به استامینوفن استفاده نمود و یک محصول افزونه‌ای استامینوفن - Cys در حال تولید است. عقیده بر این است که اتصال استامینوفن به ماکرومولکول‌های هیپاتوسیت‌ها، منجر به نکرóz هیپاتوسیت‌ها می‌شود؛ ولی توالی و مکانیسم دقیق این فرایند ناشناخته است. آسیب کبدی ممکن است توسط تجویز قبلی الکل، فنوباریتال، ایزونیازید یا سایر داروها، توسط شرایط و بیماری‌هایی که سیستم اکسیداز با کارکرد مختل را تحریک می‌کنند، یا توسط شرایطی از قبیل گرسنگی طولانی‌مدت (مانند ناتوانی در تغذیه دهانی در طول بیماری تب دار شدید) که سطح کبدی گلوپروتئین را کاهش می‌دهند، تقویت شود. الکل، فعالیت سیتوکروم P450 CYP2E1 را تحریک می‌کند، و در نتیجه، در الکلی‌های مزمن پس از مصرف استامینوفن، سطح فزاینده‌ای از متابولیت سمی، NAPQI تولید می‌شود اما نقش الکل در تقویت آسیب حاد ناشی از استامینوفن هنوز مورد شک است. به علاوه، الکل تولید گلوپروتئین کبدی را مهار می‌کند. بنابراین، در الکلی‌های مزمن، مقدار سمی استامینوفن ممکن است حتی ۲g باشد، بنابراین به افراد الکلی به‌خصوص دربارهٔ خطرات مصرف حتی دوزهای استاندارد این داروی شایع، باید آگاهی داده شود. در یک مطالعه در سال ۲۰۰۶، در ۴۴-۳۱٪ افراد طبیعی که به مدت ۱۴ روز تحت درمان با حداکثر مقدار مجاز استامینوفن، روزی

شود. در این موارد، مصرف ۸ گرم در روز، دو برابر حداکثر دوز توصیه شده روزانه، به مدت چند روز می‌تواند فوراً موجب نارسایی کبدی شود. به نظر می‌رسد که به ویژه استفاده از ترکیبات اپیوئید - استامینوفن، آسیب رسان باشند، چرا که ممکن است اعتیاد به اپیوئید رخ دهد و منجر به افزایش تدریجی ترکیب اپیوئید - استامینوفن در طول روزها و هفته‌ها شود. یک دوز واحد ۱۰ تا ۱۵ گرمی و گاهی کمتر، ممکن است شواهد بالینی آسیب کبدی را ایجاد نماید. بیماری برق‌آسای کشنده معمولاً (هرچند نه همیشه) با مصرف خاکی ۲۵ گرم یا بیشتر مرتبط است. سطح خونی استامینوفن با شدت آسیب کبدی همبستگی دارد (سطح بالاتر از  $300 \mu\text{g/mL}$ ، چهار ساعت پس از خوردن، پیش‌بینی‌کنندهٔ پیدایش آسیب شدید می‌باشد، در حالی که سطح زیر  $150 \mu\text{g/mL}$ ، حاکی از آن است که بروز آسیب کبدی نامحتمل است). تهوع، استفراغ، اسهال، درد شکمی، و شوک، تظاهرات زودهنگامی هستند که ۴ تا ۱۲ ساعت پس از خوردن رخ می‌دهند. سپس ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد، هنگامی که این ویژگی‌ها در حال فروکش کردن می‌باشند، آسیب کبدی آشکار می‌شود. عمدهٔ ناهنجاری‌ها و نارسایی کبدی ممکن است ۳ تا ۵ روز پس از خوردن دارو آشکار نگردند، و بالا رفتن سطح آمینوترانسفرازها تا حد  $10,000 \text{ IU/L}$  (یعنی، بالاتر از آنچه در هپاتیت ویروسی مشاهده می‌شود) غیرمعمول نمی‌باشد. نارسایی کلیوی و آسیب میوکارد ممکن است وجود داشته باشند. هنگامی که تظاهرات مشخص آسیب هیپاتوسولر ناشی از استامینوفن یعنی سطوح بسیار بالای آمینوترانسفرازها به همراه سطوح پایین بیلی‌روبین وجود داشته باشند، باید شک بالینی به سمیت کبدی استامینوفن برانگیخته شود (شرح حال مشخصی از افزایش مصرف وجود داشته باشد یا نه). این تغییرات بیوشیمیایی پزشک را راهنمایی می‌کند که راجع به مصرف این دارو سؤال بپرسد؛ با این حال، انکار مصرف یا اختلال هوشیاری، پزشک را برای تشخیص بیماری سردرگم می‌سازد. در این شرایط یک تشخیص فرضی قابل قبول است و باید N-استیل سیستئین را تجویز کرد. این آنتی دوت ثابت شده، بی‌خطر می‌باشد و به نظر می‌رسد که حتی در صورتی که آسیب شروع شده باشد تأثیر گذار است.

استامینوفن عمدتاً به وسیلهٔ یک واکنش مرحله II به متابولیت‌های بی‌خطر سولفات و گلوکورونید تبدیل می‌شود؛ با

1- N- acetyl-p - benzoquinone- Imine

2- adducts



**شکل ۲-۳۶۱** نوموگرام برای برآورد خطر اثر سمی استامینوفن بر کبد، براساس غلظت پلاسمایی اولیه استامینوفن.

۴ گرم، (تجویز شده به تنهایی یا به عنوان بخشی از ترکیب استامینوفن / مخدر) بوده‌اند، افزایش آمینوترانسفرازها دیده شده است. به دلیل اینکه این تغییرات موقتی بوده و هرگز با افزایش بیلی‌روبین همراه نبوده است، ارتباط بالینی این یافته‌ها نیاز به اثبات دارد. گرچه عفونت HCV زمینه‌ای با افزایش خطر آسیب حاد کبدی در بیماران بستری شده به علت مسمومیت استامینوفن همراه است، عموماً در بیماران کبدی غیرالکلی استامینوفن در دوزهای توصیه شده به خوبی تحمل می‌شود. به این ترتیب مصرف استامینوفن در بیماران سیروزی با عدم جبران کبدی همراه نمی‌باشد. به عبارت دیگر، به خاطر ارتباط بین مصرف استامینوفن و آسیب کبدی و نیز به خاطر حاشیه اطمینان محدود بین دوزهای کم‌خطر و توکسیک، FDA توصیه کرده است که مقدار مصرف روزانه استامینوفن از ۴g به ۳g (حتی برای مصرف‌کنندگان مزمن الککل کمتر) کاهش یافته و همه محصولات محتوی استامینوفن با عنوان حاوی استامینوفن برچسب‌گذاری شده و احتمال آسیب کبدی در بسته‌بندی محصولات حاوی استامینوفن گنجانده شود. محدودیت جزء استامینوفن در محصولات ترکیبی اپیوئید به میزان ۳۲۵mg در هر قرص کاهش یافته است.

#### درمان مصرف بیش از حد استامینوفن

درمان مصرف بیش از حد استامینوفن عبارت است از شستشوی معده، اقدامات حمایتی، و تجویز خوراکی ذغال فعال شده یا کلسیرامین جهت پیشگیری از جذب داروی باقی‌مانده. چنین به نظر می‌رسد که اگر این عوامل بیش از ۳۰ دقیقه پس از خوردن استامینوفن تجویز شوند هیچ کدام مؤثر نخواهند بود؛ در صورت استفاده از آنها، لاواژ معده باید پیش از آن که سایر داروها به‌طور خوراکی تجویز شوند انجام گردد. شانس سمیت کبدی امکان‌پذیر، احتمالی و خطر بالا را می‌توان از منحنی نوموگرام (به شکل ۲-۳۶۱ مراجعه کنید) که به‌راحتی در بخش اورژانس در دسترس می‌باشد، بدست آورد. این منحنی، سطح پلاسمایی استامینوفن را ۸ ساعت پس از مصرف دارو نشان می‌دهد. در بیمارانی که سطح خونی بالایی از

استامینوفن دارند ( $> 200 \mu\text{g/mL}$ ) اندازه‌گیری شده پس از ۴ ساعت یا  $100 \mu\text{g/mL}$  > پس از گذشت ۸ ساعت از خوردن آن)، به‌نظر می‌رسد که تجویز N-استیل سیستئین شدت نکرز کبدی را کاهش می‌دهد. این عوامل ظاهراً از طریق فراهم‌نمودن مخزنی از گروه‌های سولفیدریل برای تخلیه گلووتاتیون که برای تحویل دادن متابولیت‌های توکسیک بی‌ضرر، ضروری است عمل می‌کنند. در غیر این صورت این متابولیت‌ها به صورت کووالانسی با اتصالات سولفیدریل به پروتئین‌های سلولی متصل می‌شوند و منجر به ایجاد محصولات افزونه‌ای پروتئین - متابولیت دارو می‌شوند عمل می‌کنند. درمان باید ظرف مدت ۸ ساعت از خوردن دارو آغاز گردد اما حتی اگر ۲۴ تا ۳۶ ساعت پس از مصرف بیش از حد نیز تجویز گردد ممکن است مؤثر باشد. ارزش تجویز دیر هنگام تر ترکیبات سولفیدریل نامشخص است. مصرف معمول N-استیل سیستئین، بروز سمیت کبدی کشنده استامینوفن را به میزان چشمگیری کاهش داده است. N-استیل سیستئین، گاهی به‌طور خوراکی داده می‌شود اما به صورت شایع‌تر به صورت محلول وریدی با یک دوز

یک دوره کمون متغیر تا ۶ ماه پدیدار می شود و در الکی ها و بیمارانی که داروهای خاص دیگری (مانند باربیتورات ها، ریفامپین و پیرازینامید) را مصرف می کنند شایع تر است. در صورتی که به آستانه بالینی انسفالوپاتی برسیم، آسیب کبدی شدید می تواند کشنده باشد یا نیاز به پیوند کبد داشته باشد. نمونه برداری کبدی وجود تغییراتی ریخت شناختی مشابه تغییرات هیپاتیت ویروسی یا نکروز پل زنده کبدی را نشان می دهد. به نظر می رسد که بروز آسیب مهم کبدی وابسته به سن می باشد، و پس از ۳۵ سالگی به میزان چشمگیری افزایش می یابد؛ بالاترین فراوانی در بیماران بالای ۵۰ سال، و پایین ترین آن در زیر ۲۰ سالگی است. حتی برای بیماران سنین بالای ۵۰ سال که طی درمان بدقت پیگیری شده اند، سمیت کبدی در تنها تقریباً ۲٪ موارد روی می دهند که نسبت به آنچه در بررسی های نخستین تخمین زده می شد، بسیار پایین تر است. بروز تب، بشورات، ائوزینوفیلی، و سایر تظاهرات آلرژی دارویی فوق العاده نادر است. اخیراً در افراد دریافت کننده ایزونیازید، آنتی بادی هایی بر علیه ایزونیازید یافت شده اند، اما ارتباط علتی با آسیب کبدی نامشخص باقی مانده است. در تعدادی از بیماران تابلوی بالینی مشابه هیپاتیت مزمن مشاهده شده است. در بسیاری از برنامه های سلامت عمومی که نیازمند پروفیلاکسی با ایزونیازید در افراد با تست تورکولین پوستی مثبت یا تست کوانتiferon<sup>۱</sup> مثبت، می باشند، پایش سطوح آمینوترانسفراز به صورت ماهانه انجام می شود، اگر چه این کار زیر سؤال رفته است. تشویق بیماران به آگاهی از علایم مانند تهوع، خستگی یا زردی مؤثرتر است چرا که اکثر مرگ و میرها در اثر ادامه مصرف ایزونیازید علیرغم بیماری آشکار بالینی رخ می دهد.

### سمیت کبدی والپروات سدیم

#### (واکنش سمی و ایدیوسنکراتیک)

والپروات سدیم، یک داروی ضد تشنج مفید در درمان صرع کوچک<sup>۲</sup> و سایر اختلالات تشنجی است که با پیدایش سمیت شدید کبدی و - به ندرت - مواردی از مرگ و میر، در عمدتاً کودکان و همچنین در بزرگسالان، مرتبط دانسته شده است. در بین بچه های کاندید دریافت پیوند کبد، والپروات شایع ترین داروی ضد تشنج استفاده شده است. افزایش بدون علامت سطح سرمی آمینوترانسفرازها در ۴۵٪ از

بارگیری (loading) معادل ۱۴۰ mg/kg داده می شود، و به دنبال آن ۷۰ mg/kg هر ۴ ساعت تا ۱۵ الی ۲۰ دوز تجویز می گردد. هنگامی که با بیماری مشکوک به سمیت کبدی ناشی از استامینوفن مواجه می شوید، باید با یک مرکز کنترل مسمومیت محلی ارتباط برقرار کنید. هنگامی که سطح پلاسمایی استامینوفن نشان دهد که خطر بروز آسیب کبدی پایین است، می توان درمان را قطع کرد. اگر نشانه های نارسایی کبد (مثل زردی پیشرونده، اختلال انعقادی، گیجی) به رغم مصرف N-استیل سیستئین برای هپاتوتوکسیسته استامینوفن پدیدار شوند، پیوند کبد ممکن است تنها راه حل ممکن باشد. داده های مقدماتی حاکی از آن هستند که سطوح اولیه لاکتات خون سرخرگی در بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی، ممکن است به افتراق کسانی که به احتمال زیاد نیاز به پیوند کبدی خواهند داشت (سطح لاکتات بالای ۳/۵ mmol/L) از آنها که بدون پیوند کبد زنده می مانند، کمک کند. آسیب کلیوی حاد در ۷۵٪ بیماران مبتلا به آسیب شدید ناشی از استامینوفن رخ می دهد اما همیشه خود محدود است.

کسانی که از بیش مصرف حاد استامینوفن جان سالم به در می برند معمولاً هیچ گونه شواهدی از وجود عوارض پایدار کبدی ندارند.

### سمیت کبدی ایزونیازید

#### (واکنش سمی و ایدیوسنکراتیک)

علیرغم شناخت سمیت کبدی ایزونیازید (INH) از مدت ها پیش، این دارو در اکثر رژیم های درمانی و پیش گیری ضد سل اهمیت اساسی دارد. در حدود ۱۰ درصد از بزرگسالانی که با داروی ضد سل ایزونیازید درمان می شوند، افزایش سطح سرمی آمینوترانسفرازها در خلال چند هفته نخست درمان پدیدار می شود؛ اگر چه این افزایش در اغلب موارد خود محدود و خفیف (مقادیر ALT کمتر از ۲۰۰ IU/L) است و علی رغم ادامه مصرف دارو بر طرف می شود. این پاسخ انطباقی به ما اجازه می دهد که در صورتی که بعد از افزایش اولیه، علایم و افزایش پیشرونده آنزیم به وجود نیامد، درمان را ادامه دهیم. آسیب کبدی حاد هپاتوسلولر ناشی از داروی ایزو نیازید با

مشابه هپاتیت خود ایمنی است. نوعی طرح مشابه بیماری را می توان با مصرف هیدرالازین و آلفا متیل دوبا و مینوسیکلین مشاهده کرد. از مینوسیکلین به صورت مکرر برای درمان آکنه در نوجوانان استفاده می شود.

### سمیت کبدی آموکسی سیلین - کلاوولانیت (واکنش مختلط ایدیوسینکراتیک)

امروزه شایع ترین دارویی که در ایالات متحده و اروپا موجب آسیب کبدی ناشی از دارو می شود آموکسی سیلین - کلاوولانیت است (شایع ترین نام تجاری دارو: آگمنتین). این دارو موجب یک سندرم بسیار اختصاصی آسیب کلتستیک اولیه یا مختلط می شود. از آنجا که دوره نسبتاً طولانی مصرف این دارو می تواند منجر به سمیت کبدی شود، ممکن است تظاهر آسیب کبدی در زمان قطع دارو یا بعد از توقف دارو رخ دهد. شیوع بالای سمیت کبدی منعکس کننده مصرف بسیار زیاد این دارو برای عفونت های مجرای تنفسی (شامل پنومونی اکتسابی از اجتماع) می باشد. مکانیسم سمیت کبدی این دارو مشخص نیست ولی به نظر می رسد که آسیب کبدی در اثر سمیت آموکسی سیلین رخ می دهد که به نحوی توسط کلاوولانیت تشدید می شود. کلاوولانیت به خودی خود توکسیک نیست. علائم سمیت عبارتند از: تهوع، بی اشتها، خستگی و زردی (که می تواند طول کشیده باشد) به همراه خارش. بثورات جلدی بسیار نادر هستند. همانند سایر داروهای با سمیت کبدی کلتستیک این دارو در موقعیت مناسب می تواند موجب آسیب دائمی به مجرای صفراوی کوچک شود که "سندرم ناپدید شدن مجرای صفراوی"<sup>۱</sup> نامیده می شود. در این سندرم، در ابتدا، آسیب کبدی مختصری وجود دارد (به استثنای کلتستاز شدید)؛ با این حال، در طول زمان، شواهد بافت شناسی ناهنجاری های مجرای صفراوی، تبدیل به کم شدن و در نهایت نبود مجاری قابل مشاهده در بیوپسی های بعدی می شود.

### سمیت کبدی فنی توئین

#### (واکنش ایدیوسینکراتیک)

فنی توئین، که سابقاً دی فنیل هیدانتوئین نامیده می شد و از درمان های اصلی در اختلالات تشنجی است، در موارد نادری

بیماران تحت درمان شناسایی شده است. با این وجود، این تغییرات "انطباقی" ظاهر هیچ گونه اهمیت بالینی ندارند، زیرا سمیت عمده کبدی در اکثریت بیماران علیرغم ادامه درمان دارویی دیده نمی شود. در آن تعداد اندک از بیماران که زردی، انسفالوپاتی، و شواهد نارسایی کبدی در ایشان یافت می شوند، بررسی بافت کبدی، وجود چربی میکرووزیکولی و نکروز پل زنده کبدی را - عمدتاً در منطقه مرکز لوبولی - آشکار می سازد. آسیب مجاری صفراوی نیز ممکن است آشکار باشد. به نظر می رسد که والپروات سدیم سمیت کبدی مستقیم نداشته، بلکه متابولیت آن، یعنی ۴- پنتنوئیک اسید<sup>۲</sup>، ممکن است مسئول بروز آسیب کبدی باشد. اثر سمی والپروات بر کبد در افرادی که نقایص آنزیمهای میتوکندری دارند شایعتر است و ممکن است با تجویز وریدی کارنیتین تخفیف یابد (درمان با والپرات باعث تهی شدن ذخایر کارنیتین می شود). اخیراً ارتباط سمیت و الپروات با هالو تایپ های HLA ( $B*1502$  و  $DR4$ ) و جهش های DNA پلی مراز میتوکندریایی گاما ۱ کشف شده است.

### سمیت کبدی نیترو فورانتوئین (واکنش ایدیوسینکراتیک)

این آنتی بیوتیک که به صورت شایع برای درمان عفونت های مجرای ادراری استفاده می شود می تواند منجر به هپاتیت حاد و پیامدهای مرگبار یا به صورت شایع تر، هپاتیت مزمن با شدت متفاوت اما غیر قابل افتراق با هپاتیت مزمن خود ایمنی شود. این دوسناریو می تواند نشان دهنده مصرف مکرر و مصرف دوباره دارو برای درمان سیستیت راجعه در زنان باشد. با این که آسیب ناشی از اکثر داروهای سمی در طول ۶ ماه بعد از مصرف اولیه، تظاهر می یابد، نیترو فورانتوئین می تواند دوره کمون طولانی تری داشته باشد که می تواند به علت مصرف مکرر و متناوب این دارو باشد. ممکن است آنتی بادی بر ضد اجزای هسته ای، عضله صاف و میتوکندری دیده شود و بعد از بهبودی عفونت ممکن است از بین برود؛ با این حال، برای بهبود آسیب خود ایمنی ممکن است گلوکوکورتیکوئید یا سایر داروهای سرکوب ایمنی مورد نیاز باشند و در بعضی از موارد که سریع تشخیص داده نشده اند، ممکن است سیروز مشاهده شود. ممکن است فیبروز بینابینی ریوی با سرفه مزمن و تنگی نفس تظاهر یابد و به آهستگی بهبود یابد و نیاز به توقف دارو باشد. یافته های بافت شناسی

1- 4-pentenoic acid

2- Vanishing bile duct syndrome

چند روز تا چندین ماه پس از شروع درمان، پدیدار شوند. بخشی از کسانی که افزایش سطح آمینوترانسفرازها دارند، دارای بزرگی کبد قابل تشخیص بوده، و بیماری کبدی چشمگیر بالینی در کمتر از ۵ درصد از بیماران پدیدار می‌گردد. ویژگی‌هایی که نمایانگر اثر مستقیم این دارو بر روی کبد بوده و در اکثریت مصرف‌کنندگان درازمدت دارو، مشترک می‌باشند عبارت‌اند از: وجود فسفولیپیدهای فراساختاری - که با بیماری بالینی کبد همراه نمی‌باشد - و تداخل با متابولیسم سایر داروها توسط اکسیداز کبدی با کارکرد مختلط. این داروی کاتیونی آمفی‌فلیک<sup>۱</sup> و متابولیت اصلی آن، دزاتیل آمیودارون<sup>۲</sup>، در لیزوزوم‌ها و میتوکندری‌های سلول‌های کبدی و اپی تلیوم مجاری صفراوی تجمع می‌یابد. افزایش نسبتاً شایع سطح آمینوترانسفرازها نیز یک اثر سمی قابل پیش‌بینی، وابسته به دوز، و مستقیم بر روی کبد محسوب می‌شود. از سوی دیگر، در بیماران کمیابی که دچار بیماری کبدی علامت‌دار و آشکار از نظر بالینی می‌شوند، آسیب کبدی مشابه آنچه در بیماری الکلی کبد دیده می‌شود، مشاهده می‌گردد. این آسیب که به آسیب کبدی الکلی کاذب موسوم است می‌تواند از استئاتوز، تا ارتشاح نوتروفیلی شبه‌هیپاتیت الکلی و [سوب] هیالین مالوری<sup>۳</sup>، تا سیروز متغیر باشد. آشکارسازی اجسام لیزوزومی تیغه‌ای سرشار از فسفولیپید، از طریق بررسی با میکروسکوپ الکترونی می‌تواند افتراق سمیت کبدی آمیودارون را از هیپاتیت الکلی تیپیک میسر سازد. این مقوله از آسیب کبدی ظاهراً یک ایدیوسنکرازی متابولیک است که تولید متابولیت‌های سمی برای کبد را امکان‌پذیر می‌سازد. به ندرت، نوعی از آسیب حاد ایدیوسنکراتیک سلول‌های کبدی که مشابه هیپاتیت ویروسی یا هیپاتیت کلتازی است رخ می‌دهد. گرانولوم‌های کبدی گهگاه مشاهده شده‌اند. از آنجا که آمیودارون نیمه عمری طولانی دارد، آسیب کبدی ممکن است ماه‌ها پس از قطع مصرف این دارو همچنان پابرجا باشد.

#### سمیت کبدی اریترومایسین

(واکنش ایدیوسنکراتیک کلتازی)

مهم‌ترین اثر نامطلوب مرتبط با اریترومایسین که در اطفال

با پیدایش آسیب کبدی شدید شبه‌هیپاتیت که منجر به نارسایی برق‌آسای کبدی می‌گردد، مرتبط دانسته شده است. در بسیاری از بیماران این هیپاتیت با تب بالا، بزرگی گره‌های لنفاوی، بثورات (سندرم استیونس - جانسون<sup>۱</sup> یا درماتیت پوسته‌ریز<sup>۲</sup>)، لکوسیتوز، و ائوزینوفیلی مرتبط می‌باشد، که یک مکانیسم افزایش حساسیت با واسطهٔ ایمنولوژیک را مطرح می‌کند. علیرغم این مشاهدات، شواهدی نیز وجود دارند مبنی بر این که ایدیوسنکرازی متابولیک ممکن است مسئول بروز آسیب کبدی باشد. در کبد، فنی توئین توسط سیستم سیتوکروم P450 به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شود، که اکسیدهای آرن<sup>۳</sup> الکتروفیلیک بسیار واکنشگر (فعال) را شامل می‌شوند. این متابولیت‌ها به نوبهٔ خود در حالت طبیعی توسط اپوکسید هیدرولازها باز هم متابولیزه می‌شوند. وجود نقصی (ژنتیکی یا اکتسابی) در فعالیت اپوکسید هیدرولاز ممکن است اتصال کووالان اکسیدهای آرن را به ماکرومولکول‌های کبدی میسر نموده، از این رهگذر منجر به آسیب کبدی گردد. صرف‌نظر از مکانیسم مربوطه، آسیب کبدی معمولاً ظرف ۲ ماه نخست پس از شروع درمان با فنی توئین آشکار می‌شود. به استثنای فراوانی ائوزینوفیل‌ها در کبد، تابلوی بالینی، بیوشیمیایی، و بافت‌شناختی مشابه هیپاتیت ویروسی است. در موارد نادر، آسیب مجاری صفراوی ممکن است ویژگی بارز سمیت کبدی فنی توئین بوده، با ویژگی‌های چشمگیر کلتاز درون‌کبدی همراه باشد. افزایش بدون علامت آمینوترانسفرازها و آلکالن فسفاتاز در درصد قابل‌ملاحظه‌ای از بیمارانی که به طور درازمدت تحت درمان با فنی توئین می‌باشند، مشاهده شده است. برخی صاحب‌نظران بر این باورند که این تغییرات کبدی نمایانگر ویژگی‌های نیرومند فنی توئین در القای آنزیم‌های کبدی می‌باشند و از نظر بافت‌شناختی با تورم هیپاتوسیت‌ها در غیاب فعالیت نکروز - التهابی یا شواهد بیماری مزمن کبدی همراه می‌باشند.

#### سمیت کبدی آمیودارون

(واکنش سمی و ایدیوسنکراتیک)

درمان با این داروی نیرومند ضد آریتمی در ۱۵ تا ۵۰ درصد از بیماران با افزایش مختصر سطح سرمی آمینوترانسفرازها همراه است که ممکن است پایدار مانده یا علیرغم ادامهٔ مصرف دارو کاهش یابد. چنین ناهنجاری‌هایی ممکن است

1- stevens - Johnson syndrome

2- exfoliative dermatitis

3- arene

4- amphiphilic

5- desethylamidarone

6- Mallory's hyaline

خوش خیم، ولی به ندرت بدخیم، انسداد سیاهرگ کبدی، و گشادشدگی سینوزوئیدهای محیطی نیز با داروهای خوراکی ضدبارداری مرتبط دانسته شده‌اند. هیپرپلازی ندولی کانونی کبد در مصرف‌کنندگان ضدبارداری‌های خوراکی شایعتر نیست.

### استروئیدهای آنابولیک (واکنش کلستازی)

شایع‌ترین فرم آسیب کبدی ناشی از داروهای مکمل و جایگزین، کلستاز عمیق ناشی از استروئیدهای آنابولیک است که توسط بدن‌سازان استفاده می‌شود. داروهای تنظیم نشده که در باشگاه‌ها و مراکز غذای سلامت به عنوان مکمل‌های غذایی فروخته می‌شوند و ورزشکاران برای بهبود عملکردشان از آن استفاده می‌کنند، ممکن است دارای استروئیدهای آنابولیک باشند. زردی در یک مرد جوان که با یک پروفایل کلستاتیک (به جای هیپاتیتی) همراه است، باید همیشه شک به استفاده از آندروژن‌ها را برانگیزد. این داروها پتانسیل آسیب به پمپ‌های انتقالی صفرا و ایجاد کلستاز شدید را دارند؛ زمان شروع متغیر است و بهبودی که همیشه رخ می‌دهد ممکن است به ماه‌ها تا هفته‌ها زمان نیاز داشته باشد. در ابتدا بی‌اشتهایی، تهوع، و بی‌حالی رخ می‌دهد و سپس در بعضی افراد (و نه همه) خارش رخ می‌دهد. سطح سرمی آمینوترانسفرازها معمولاً زیر  $100 \text{ IU/L}$  بوده، و سطح سرمی آلکالین فسفاتاز به طور متوسط افزایش یافته، همراه با سطوح بیلی‌روبین معمولاً بالای  $342 \mu\text{mol/L}$  ( $20 \text{ mg/dL}$ ) می‌باشد. بررسی بافت کبدی، وجود کلستاز بدون التهاب یا نکروز را آشکار می‌سازد. استروئیدهای آنابولیک برای درمان نارسایی مغز استخوان نیز تجویز می‌شوند. گشادشدگی سینوزوئیدهای کبدی و پلیوز کبدی<sup>۱</sup> در تعداد کمی از بیماران یافت شده‌اند. وجود ارتباطی بین مصرف این داروها و بروز آدنوم کبدی و کارسینوم سلول کبدی گزارش شده است.

### سمیت کبدی تری متوپریم - سولفامتوکسازول (واکنش ایدیوسنکراتیک)

این ترکیب آنتی‌بیوتیکی به‌طور روزمره برای درمان عفونت‌های مجاری ادراری در اشخاص دارای کفایت ایمنی و

شایعتر از بزرگسالان است، واکنش کلستازی است که چندان شایع نیست. هر چند اکثر این واکنش‌ها به اریترومايسين استولات ربط داده شده‌اند، اما سایر اریترومايسين‌ها نیز ممکن است مسئول باشند. این واکنش معمولاً در خلال ۲ تا ۳ هفته نخست درمان شروع می‌شود و شامل تهوع، استفراغ، تب، دردشکمی در ربع فوقانی راست، زردی، لکوسیتوز، و افزایش متوسط سطح آمینوترانسفرازها و آلکالین فسفاتاز می‌باشد. تابلوی بالینی آن ممکن است مشابه کله‌سیستیت حاد یا کلانژیت حاد با کتریال باشد. نمونه‌برداری کبدی، درجات متغیری از کلستاز، التهاب نواحی پورت متشکل از لنفوسیت‌ها، لکوسیت‌های با هسته چند شکل، و ائوزینوفیل‌ها، و کانون‌های پراکنده‌ای از نکروز هپاتوسیت را بر ملا می‌سازد. علائم و یافته‌های آزمایشگاهی معمولاً ظرف چند روز پس از قطع دارو برطرف می‌شوند، و در پیگیری، شواهد بیماری مزمن کبدی یافت نشده‌اند. مکانیسم دقیق آن هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است.

### سمیت کبدی داروهای خوراکی

#### ضدبارداری (واکنش کلستازی)

تجویز ترکیبات خوراکی ضد بارداری که متشکل از استروئیدهای استروژنی و پروژسترونی می‌باشند، منجر به بروز کلستاز درون کبدی همراه با خارش و زردی در تعداد کمی از بیماران، هفته‌ها تا ماه‌ها پس از مصرف این داروها، می‌گردد. به نظر می‌رسد مبتلایان به زردی ایدیوپاتیک راجعهٔ آبستنی، خارش شدید آبستنی، یا سابقهٔ خانوادگی این اختلالات، فوق‌العاده آسیب‌پذیر باشند. بررسی‌های آزمایشگاهی، به استثنای آزمون‌های بیوشیمیایی کبدی، طبیعی می‌باشند، و تظاهرات برون کبدی افزایش حساسیت وجود ندارند. نمونه‌برداری کبدی، وجود کلستاز همراه با توپیی‌های صفراوی در کانالیکول‌های گشادشده و رنگ‌پذیری چشمگیر سلول‌های کبدی با بیلی‌روبین را آشکار می‌سازد. برخلاف کلستاز ناشی از کلرپرومازین، التهاب نواحی پورت وجود ندارد. این ضایعه با قطع داروی مربوطه برگشت‌پذیر است. این دو ترکیب استروئیدی ظاهراً به‌طور سینرژیک بر کارکرد کبد اثر می‌گذارند، هر چند ممکن است عمدتاً استروژن مسئول باشد. داروهای خوراکی ضد بارداری در بیمارانی که دارای سابقهٔ زردی راجعهٔ آبستنی می‌باشند، منع استعمال دارند. نئوپلاسم‌های کبدی عمدتاً

شدیدتر (که باید درمان را قطع کنند) افتراق داد. افزایش معنی دار [از نظر بالینی] آمینوترانسفرازها پس از مصرف استاتین‌ها، بسیار نادر است و در متآنالیزها از فراوانی چنین اختلالات آزمایشگاهی در دریافت‌کنندگان پلاسبو شایع‌تر نمی‌باشد و به همین دلیل، گروهی از متخصصان مجرب در زمینه بیماری کبدی به انجمن ملی چربی متعلق به نیروی خدمات ایمنی پیشنهاد کرده‌اند که پایش کبدی در بیماران تحت درمان با استاتین‌ها ضروری نباشد و همچنین، درمان با استاتین‌ها در بیماران با افزایش منفرد و بدون علامت آمینوترانسفرازها در طی درمان قطع نشود. سمیت کبدی استاتین‌ها در بیماران دچار هپاتیت مزمن C، استئاتوز کبدی یا سایر بیماری‌های کبدی زمینه‌ای افزایش نمی‌یابد و استاتین‌ها را می‌توان به طور بی‌خطر در این گروه از بیماران به کار برد.

### تغذیه تام وریدی (استئاتوز، کلستان)

تغذیه تام وریدی (TPN) غالباً منجر به عارضه هپاتیت کلستانیک به علت استئاتوز، کلستاز یا سنگ صفراوی (با لجن صفراوی) می‌شود. استئاتوز یا هپاتیت چرب ممکن است به علت زیادی انرژی کربوهیدراتی در فرآورده‌های تغذیه‌ای ایجاد شود و شکل عمده اختلال کبدی مرتبط با TPN در بالغین را تشکیل می‌دهد. با تولید فرآورده‌های متعادل TPN که دارای لیپید، به عنوان منبع انرژی جایگزین هستند، بروز این عارضه نیز بطور قابل توجهی کاهش یافته است. کلستاز و سنگ‌صفراوی، که به علت عدم تحرک جریان صفرا و ترشح آن، در نتیجه فقدان دریافت خوراکی ایجاد می‌شوند، شایع‌ترین اشکال بیماری کبدی مرتبط با TPN در شیرخواران، به خصوص نوزادان نارس هستند. در این نوزادان، بروز کلستاز غالباً چندعاملی بوده، عواملی مانند سپسیس، هیپوکسمی، و افت فشارخون نیز در ایجاد آن نقش دارند؛ گاهی کلستاز ناشی از TPN در نوزادان، به بیماری مزمن کبدی و نارسایی کبدی منتهی می‌شود. هنگامی که اختلالات آزمون‌های کبدی در بالغین ناشی از TPN است، متعادل کردن فرمول TPN با استفاده از لیپید بیشتر، اولین اقدام می‌باشد. در شیرخواران مبتلا به کلستاز ناشی از TPN، اضافه کردن تغذیه خوراکی ممکن است مشکل را تخفیف

جهت پیشگیری از بروز پنومونی پنوموسیستیس کارنی<sup>۱</sup> و درمان آن در اشخاصی که دچار سرکوب ایمنی هستند (دریافت‌کنندگان پیوند، مبتلایان به ایدز) به کار می‌رود. با مصرف روزافزون این دارو، سمیت کبدی گهگاهی آن با فراوانی فزاینده‌ای مشاهده و تشخیص داده می‌شود. احتمال بروز آن غیرقابل پیش‌بینی است، اما سمیت کبدی تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول - در صورت بروز - به دنبال یک دوره نهفتگی نسبتاً یک‌دست چند هفته‌ای رخ داده و اغلب با آئوزینوفیلی، بثورات، و سایر ویژگی‌های یک واکنش افزایش حساسیت همراه است. از نظر بیوشیمیایی و بافت‌شناختی، نکروز حاد سلول‌های کبدی غلبه دارد، اما وجود ویژگی‌های کلستازی امری کاملاً شایع است. گهگاه، کلستاز بدون نکروز رخ می‌دهد، و بسیار به ندرت، الگوی کلانژیولیتیک شدیدی از آسیب کبدی مشاهده می‌گردد. در بیشتر موارد، آسیب کبدی خود محدود شونده است، اما موارد نادری از مرگ‌ومیر ثبت شده‌اند. این سمیت کبدی را می‌توان به جزء سولفامتوکسازول این دارو نسبت داد و ویژگی‌های آن مشابه ویژگی‌هایی است که در سایر سولفونامیدها دیده می‌شوند؛ آئوزینوفیلی بافتی و گرانولوم‌های بافتی ممکن است دیده شوند. خطر هپاتوتوکسیستی تری‌متوپریم - سولفامتوکسازول در افراد مبتلا به عفونت HIV بالاتر است.

### سمیت کبدی مهارکننده‌های هیدروکسی متیل گلوکاریل - کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA) (استاتین‌ها)، واکنش ایدیوسنکراتیک مختلط سلول‌های کبدی و کلستازی

بین ۱ و ۲ درصد از بیمارانی که لوواستاتین<sup>۲</sup>، سیمواستاتین<sup>۳</sup>، پراواستاتین<sup>۴</sup>، فلوواستاتین<sup>۵</sup>، یا یکی از داروهای استاتین جدید را برای درمان هیپرکلسترولمی دریافت می‌کنند، دچار افزایش بدون علامت و برگشت‌پذیر فعالیت آمینوترانسفرازها (بیش از ۳ برابر) می‌شوند. در چندین مورد، تغییرات بافت‌شناختی شبه‌هپاتیت حاد، نکروز مرکزلبولی، و کلستاز مرکزلبولی توصیف شده است. در تعداد بیشتری از بیماران، افزایش خفیف آمینوترانسفرازها طی چندهفته اول درمان پدیدار می‌شود. با پیگیری دقیق آزمایشگاهی می‌توان بیماران دچار تغییرات خفیف و گذرا (که می‌توانند درمان را ادامه دهند)، را از بیماران دچار اختلالات پابرجا و

1- Pneumocystis Carinii

2- lovastatin

3- simvastatin

4- pravastatin

5- fluvastatin

فرآورده‌های گیاهی کمتر شناخته شده، احتمال بروز سمیت کبدی بطور فزاینده‌ای افزایش می‌یابد؛ بنابراین، شرح حال دارویی در هر بیمار مبتلا به بیماری کبدی حاد و مزمن، باید مصرف داروهای "طب جایگزین" و سایر فرآورده‌های نسخه‌نشده‌ای را که در فروشگاههای غذایی - دارویی فروخته می‌شوند، شامل گردد.

### "درمان ضد تروروپروسی بسیار مؤثر"<sup>۱۱</sup> (HAART) برای عفونت HIV (اثر سمی می‌تواند کندی‌ها، ایدئوسنکراتیک، استئاتوز؛ هپاتوسلولار، کلستازی و مختلط)

تشخیص هپاتوتوکسیسیته دارویی در بیماران مبتلا به عفونت HIV دشوار است زیرا علل دیگری هم برای آسیب کبدی در این گروه وجود دارند که شامل هپاتیت مزمن ویروسی، ارتشاح چربی، اختلالات ارتشاحی، عفونت میکوباکتریال و غیره می‌باشند. اما هپاتوتوکسیسیته دارویی مرتبط با HAART، یک نوع نوظهور و شایع آسیب کبدی در افراد آلوده به HIV است (فصل ۲۲۶). هر چند هیچ یک از داروهای ضد تروروپروسی به عنوان یک هپاتوتوکسین قوی شناخته نمی‌شود، اما رژیم‌های ترکیبی شامل ترانس کریپتاز معکوس و مهارکننده‌های پروتئاز باعث هپاتوتوکسیسیته در نزدیک به ۱۰٪ از بیماران تحت درمان می‌شوند. رژیم‌هایی که بیشتر باعث این عارضه می‌شوند شامل این ترکیبات هستند: زیدوودین، دیدانوزین و به درجات کمتر استاودین (مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس آنالوگ نوکلئوزیدی)؛ ریتوناویر و ایندیناویر و نیز، آمپرناویر<sup>۱۲</sup> وقتی همراه با ریتاناویر استفاده می‌شود و نیز tipranavir (مهارکننده‌های پروتئاز)؛ و نویرا<sup>۱۳</sup> و به درجات کمتر افاویرن<sup>۱۴</sup> (مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس غیر نوکلئوزیدی). این داروها عمدتاً باعث آسیب به سلولهای کبدی می‌شوند اما آسیب کلستازی هم می‌دهند، و مصرف طولانی (بالای ۶ ماه) مهارکننده‌های ترانس کریپتاز معکوس با آسیب میتوکندری‌ها، استاتوره و

دهد. درمان‌هایی که برای این وضعیت پیشنهاد شده‌اند، اما فایده آنها به اثبات نرسیده است، عبارت‌اند از: استفاده از کوله‌سیستوکینین، اورسودوزوکسی کولیک اسید<sup>۱</sup>، S- آدنوزیل متیونین، و تافورین<sup>۲</sup>.

### طب مکمل و جایگزین<sup>۳</sup>

#### (استئاتوز، هپاتیت ایدئوسنکراتیک)

داروهای گیاهی از نظر علمی اثر ثابت شده‌ای ندارند و تحت نظارت آینده‌نگر مؤسسات کنترل کننده از نظر بی‌خطر بودن قرار ندارند. امروزه در ایالات متحده این داروها مسئول بیش از ۲۰٪ موارد آسیب کبدی ناشی از دارو می‌باشند. در کنار استروئیدهای آنابولیک، شایع ترین دسته محصولات گیاهی رژیم غذایی، داروهای کاهش وزن هستند. در نسخه‌های گیاهی، موادی که با هپاتیت سمی در ارتباط هستند، از جمله germander، Xiao-chai-hu-tang Jin bu huan senna، chaparral (فولوس)، دارو<sup>۴</sup>، skullcap، comfrey، gentian (حاوی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین<sup>۵</sup>)، ma huang، گرده زنبور<sup>۶</sup>، ریشه سنبل‌الطیب<sup>۷</sup>، روغن pennyroyal، کوا<sup>۸</sup>، مامیران<sup>۹</sup>، Impila<sup>۱۰</sup> (Callilepis laureola)، Hydroxycut، LipoKientix، مکمل‌های گیاهی تغذیه و چای طبی حاوی Camellia sinensis (عصاره چای سبز) وجود دارند. ضایعات بافت‌شناختی شبه‌هپاتیت حاد متعاقب مصرف Jin Bu Huan به خوبی شناخته شده است: نکروز منطقه‌ای سلول‌های کبدی، ارتشاح مختلط سلول‌های تک‌هسته‌ای در نواحی پورت، نکروز انعقادی، اضمحلال (دژنراسیون) آپوپتوتیک هپاتوسیت‌ها، ائوزینوفیلی بافتی، و استئاتوز میکروویکولار. دوزهای بالای ویتامین A، و همچنین آلکالوئیدهای پیرولیزیدین، که غالباً فرآورده‌های گیاهی چینی را آلوده می‌سازند، می‌توانند باعث آسیب کبدی، و آسیب انسدادی وریدهای کبدی شوند که به انسداد سینوزویدی وریدهای کبدی منتهی می‌شود. از آنجا که برخی داروهای طب جایگزین با ایجاد متابولیت‌های فعال باعث اثر سمی بر کبد می‌شوند، بنابراین، الکل و داروهایی که محرک سیتوکروم P450 هستند ممکن است سمیت این قبیل فرآورده‌ها را افزایش دهند. از سوی دیگر، برخی داروهای طب جایگزین، خود باعث تحریک سیتوکروم p450 شده و ممکن است باعث تقویت اثر سمی هپاتوتوکسین‌های دارویی شناخته شده گردند. با توجه به مصرف گسترده این

- |  |                  |               |
|--|------------------|---------------|
| 1- ursodeoxycholic acid                    | 2- taurine       |               |
| 3- alternative and complementary medicines |                  |               |
| 4- mistletoe                               | 5- Pyrrolizidine | 6- bee pollen |
| 7- valerian root                           | 8- kava          | 9- celandine  |
| 10- Callilepis laureola                    |                  |               |
| 11- Highly Active Antiretroviral Therapy   | 12- Amprenavir   |               |
| 13- Nevirapine                             | 14- Efavirenz    |               |

سازمان‌بندی ساختاری مرتبط باشند که، در صورت پیشرفته‌بودن، نهایتاً به سپروز منتهی می‌شوند. چندین گروه هپاتیت مزمن شناسایی شده‌اند. این گروه‌ها عبارت‌اند از: هپاتیت مزمن ویروسی، هپاتیت مزمن ناشی از دارو (فصل ۳۶۱)، و هپاتیت مزمن خودایمن. در بسیاری از موارد، ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی برای قراردادن بیماری در یکی از این سه گروه کافی نمی‌باشند؛ گمان می‌رود که این موارد "ایدیوپاتیک" نیز هپاتیت مزمن خودایمن باشند. سرانجام، ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت مزمن گهگاه در مبتلایان به اختلالات ارثی / متابولیک از قبیل بیماری ویلسون (اضافه بار مس)، کمبود  $\alpha_1$  آنتی تریپسین (فصل ۴۲۹ و ۳۶۵) و بیماری کبد چرب غیرالکلی (فصل ۳۶۷e) و حتی گهگاه در مبتلایان به آسیب الکلی کبد (فصل ۳۶۳) مشاهده می‌شوند. هر چند همه انواع هپاتیت مزمن در برخی ویژگی‌های بالینی، آزمایشگاهی، و بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی مشترک‌اند، اما هپاتیت مزمن ویروسی و هپاتیت مزمن خودایمن به قدر کافی از هم متمایز هستند که جداگانه مورد بحث قرار گیرند. **برای بحث در مورد هپاتیت حاد، به فصل ۳۶۰ مراجعه کنید.**

### طبقه‌بندی هپاتیت مزمن

آنچه در تمام اشکال هپاتیت مزمن، مشترک است تمایزات بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی مبتنی بر تعیین محل و وسعت آسیب کبدی می‌باشند. اینها از اشکال خفیف‌تر، که سابقاً هپاتیت مزمن پابرجا (*persistent*) و هپاتیت مزمن لوپولی نامیده می‌شدند، تا شکل شدیدتر، که قبلاً هپاتیت مزمن فعال خوانده می‌شد، متغیراند. هنگامی که این عناوین، نخستین بار تعریف شدند گمان می‌رفت که دارای معانی ضمنی از لحاظ پیش‌آگهی باشند، ولی این امر توسط مشاهدات جدیدتر مورد تردید قرار گرفته است. طبقه‌بندی هپاتیت مزمن عمدتاً بر پایه ویژگی‌های بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی، جای خود را به یک طبقه‌بندی آموزنده‌تر مبتنی بر ترکیبی از متغیرهای بالینی، سرولوژیک، و بافت‌شناختی داده است. طبقه‌بندی هپاتیت مزمن مبتنی بر موارد زیر است: (۱) علت آن، (۲) فعالیت بافت‌شناختی آن، یا درجه (*grade*)، و (۳) میزان پیشروی آن، یا مرحله (*stage*). بدین ترتیب، نه ویژگی‌های بالینی به تنهایی و نه ویژگی‌های

اسیدوز لاکتیک هم ارتباط دارد. هیپربیلی‌روبینمی غیرمستقیم ثانویه به مهار مستقیم کونژوگ شدن بیلی‌روبین که توسط UDP-گلوکوروکونزایل ترانسفراز انجام می‌شود، معمولاً بدون افزایش سطح آمینوترانسفرازها یا آلکالین فسفاتاز و تقریباً در ۱۰٪ بیماران تحت درمان با ایندیناویر (یک مهارکننده پروتئاز) رخ می‌دهد. تشخیص اثر هپاتوتوکسیک HAART در بیماران مبتلا به HIV و عفونت همزمان ویروس هپاتیت به دلایل زیر دشوار است: (۱) هم هپاتیت مزمن B و هم هپاتیت مزمن C می‌توانند سیر طبیعی عفونت HIV و پاسخ به HAART را تغییر دهند، و (۲) HAART می‌تواند روی هپاتیت ویروسی مزمن اثر بگذارد. برای مثال، بازسازی ایمنولوژیک توسط HAART می‌تواند در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت B مزمن که درمان آنها با یک داروی ضدویروسی هپاتیت B (مانند لامیوودین که یک آنالوگ نوکلئوزیدی است) قطع شده و یا در صورت پیدایش مقاومت نسبت به آنالوگ‌های نوکلئوزیدی، باعث آسیب ایمنولوژیک سلول کبدی شود. عفونت HIV، بخصوص در مواردی که شمار سلولهای T-CD4+ پایین است، باعث افزایش میزان فیروز کبدی در اثر هپاتیت C مزمن می‌شود و درمان HAART می‌تواند سطح آمینوترانسفرازهای سرمی و RNA ویروس هپاتیت C را در بیماران مبتلا به عفونت همزمان هپاتیت C افزایش دهد. دیدانوزین یا استاوودین نباید همزمان با ریاویرین در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HCV / HIV به کار رود. زیرا خطر سمیت شدید میتوکندریال و اسیدوز لاکتیک افزایش می‌یابد.

## هپاتیت مزمن

۳۶۲

Jules L. Dienstag

هپاتیت مزمن عبارت است از یک مجموعه اختلالات کبدی با علل و شدت متغیر که در آنها التهاب و نکروز کبدی به مدت دست کم ۶ ماه ادامه می‌یابند. اشکال خفیف‌تر، غیر پیشرونده بوده یا تنها به آهستگی پیشروی می‌کنند، در حالی که اشکال شدیدتر ممکن است با تشکیل جوشگاه و تغییر

است، مبتنی بر شدت فیروز می باشد. هنگامی که فیروز به قدری گسترده باشد که تیغه های فیروز، گرهک های (ندول) پارانشیمی را احاطه کرده و ساختار طبیعی لوبول کبدی را تغییر دهند، ضایعه بافت شناختی مربوطه تحت عنوان سیروز تعریف می گردد. مرحله بندی مبتنی بر میزان فیروز می باشد که به صورت مقیاس عددی از ۰-۶ (HAI) یا ۰-۴ (METAVIR) بیان می شود (جدول ۲-۳۶۲). رویکردهای غیر تهاجمی متعددی برای تخمین مرحله بافت شناختی کبد وجود دارند مانند بیومارکرها، سرمی فیروز و تعیین الاستیسیته کبدی به روش تصویر برداری.

### هیپاتیت مزمن ویروسی

هر دو شکل منتقله از راه روده هیپاتیت ویروسی، یعنی هیپاتیت A و E، خود محدود شوند و باعث بروز هیپاتیت مزمن نمی شوند (هر چند گزارش های نادری وجود دارند که در آنها هیپاتیت A حاد به عنوان عاملی شروع کننده برای ظهور هیپاتیت خودایمن در بیماران که به لحاظ ژنتیکی مستعد می باشند، یا هیپاتیت E (فصل ۳۶۰) در افراد با سرکوب ایمنی منجر به بیماری کبدی مزمن (مثلاً بعد از پیوند کبد می شود). بر عکس، تمام طیف بالینی - آسیب شناختی هیپاتیت مزمن، در مبتلایان به هیپاتیت ویروسی مزمن B و C و نیز در مبتلایان به هیپاتیت D مزمن سوار شده بر روی هیپاتیت B مزمن، دیده می شود.

### هیپاتیت B مزمن

احتمال اِزمان به دنبال هیپاتیت B حاد به صورت تابعی از سن تغییر می کند. عفونت در بدو تولد به صورت یک عفونت حاد است که از نظر بالینی خاموش بوده و به احتمال ۹۰ درصد باعث بروز عفونت مزمن می شود، در حالی که عفونت در دوران جوانی در افرادی که دارای کفایت ایمنی می باشند، نوعاً با هیپاتیت حادی که به لحاظ بالینی آشکار است مرتبط بوده، اما خطر اِزمان در این قبیل موارد، تنها در حدود ۱ درصد است. با این وجود در میان بزرگسالان، بیشتر موارد هیپاتیت B مزمن در کسانی روی داده است که هیچ دوره ای از هیپاتیت حاد ویروسی با علایم بالینی، نداشته اند. میزان آسیب کبدی

بافت شناختی - که مستلزم نمونه برداری کبدی هستند - به تنهایی برای تعیین ماهیت گروه های متعدد هیپاتیت مزمن و افتراق آنها از یکدیگر کافی نمی باشد.

### طبقه بندی از روی علت

ویژگی های بالینی و سرولوژیک، امکان اثبات تشخیص های زیر را فراهم می سازند: هیپاتیت مزمن ویروسی، که توسط ویروس هیپاتیت B، هیپاتیت B به علاوه D، یا هیپاتیت C، ایجاد می شود؛ هیپاتیت خودایمن، شامل چندین زیرگروه، انواع ۱، ۲، (و احتمالاً ۳)، براساس تمایزات سرولوژیک؛ هیپاتیت مزمن مرتبط با دارو؛ و گروهی با علت نامعلوم، یا هیپاتیت مزمن کریپتوزنیک (جدول ۱-۳۶۲). در ذیل با تفصیل بیشتری به این موارد پرداخته شده است.

### طبقه بندی از روی درجه

درجه، که یک ارزیابی بافت شناختی از فعالیت نکروزی - التهابی می باشد، مبتنی بر بررسی نمونه های برداشته شده از کبد است. ارزیابی ویژگی های مهم بافت شناختی شامل موارد زیر می شود: درجه (میزان) نکروز پیرامون<sup>۱</sup> نواحی پورت و ازهم گسیختگی صفحه محدود کننده هپاتوسیت های پیرامون نواحی پورت توسط سلول های التهابی (موسوم به نکروز تکه تکه<sup>۲</sup> یا هیپاتیت سطح مشترک<sup>۳</sup>)؛ میزان نکروز به هم پیوسته<sup>۴</sup> که باعث ایجاد ارتباط یا تشکیل پل هایی بین ساختارهای رگی - بین یک مجرای پورت و مجرای پورت دیگر یا حتی مهم تر از آن پل هایی بین مجرای پورت و سیاهرگی مرکزی - موسوم به نکروز پل زنده<sup>۵</sup> می گردد؛ میزان تخریب هپاتوسیت و نکروز کانونی در درون لوبول؛ و میزان التهاب پورت. چندین نظام امتیازدهی که این ویژگی های بافت شناختی را مدنظر قرار می دهند طرح ریزی شده اند، و پرطرفدارترین آنها شاخص عددی فعالیت بافت شناختی<sup>۶</sup> (HAI) (که بیشتر در ایالات متحده استفاده می شود) و امتیاز METAVIR (که بیشتر در اروپا استفاده می شود) است (جدول ۲-۳۶۲). براساس وجود و میزان این ویژگی های فعالیت بافت شناختی، هیپاتیت مزمن را می توان به درجات خفیف، متوسط، یا شدید تقسیم بندی کرد.

### طبقه بندی از روی مرحله

مرحله هیپاتیت مزمن، که معرف میزان پیشروی بیماری

- |                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| 1- periportal necrosis | 2- piecemeal necrosis        |
| 3- interface hepatitis | 4- confluent                 |
| 5- bridging necrosis   | 6- histologic activity index |

جدول ۱-۳۶۲	ویزگیهای بالینی و آزمایشگاهی هیاتیت مزمن		
نوع هیاتیت	آزمون یا آزمونهای تشخیصی	انواع آنتی بادیها	درمان
هیاتیت B مزمن	IgG anti-HBc, HBsAg HBV DNA, HBeAg	ناشی	اینترفرون $\alpha$ , PEG اینترفرون آلفا داروهای خوراکی: خط اول: انتکاویر، تنوفویر خط دوم: لامیوودین، آدفوویر، تلبیوودین
هیاتیت C مزمن	HCV RNA, Anti-HCV	آنتی-LKM1 <sup>۱</sup>	$\alpha$ -IFN به اضافه ریبوویرین، تلاپروویر <sup>۲</sup> ، بوسپروویر <sup>۳</sup>
هیاتیت D مزمن	Anti-HDV, HDV RNA, IgG anti-HBc, HBsAg	آنتی-LKM3	اینترفرون $\alpha$ , $\alpha$ -IFN <sup>۳</sup>
هیاتیت خودایمن	ANA (همگن)، آنتی-LKM1 ( $\pm$ ، هیپرگلوبولینمی)	ANA، آنتی-LKM1، آنتی-SLA <sup>۵</sup>	پردنیزون، آرتاتیویرین
ناشی از دارو	-	ناشی	قطع دارو
کریپتوزنیک	همگی منفی	ندارد	پردنیزون (۴)، آرتاتیویرین (۴)

۱) نوع ۱ آنتی بادیهای ضد میکروزمهای کبد - کلیه (هیاتیت خودایمن نوع II و برخی موارد هیاتیت C).

۲) به عنوان درمان ترکیبی سه دارویی به همراه PEG IFN و ریبوویرین تجویز می شود. در طول تألیف و انتشار این فصل، دو داروی دیگر (Simeprevir و Sofosbuvir) برای درمان هیاتیت تصویب شده است. ([www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org))

۳) کارآزماییهای بالینی، حاکی از مزیت درمان با IFN-a است؛ PEG IFN $\alpha$  به همان اندازه مؤثر است (اگر نه بیشتر) و جایگزین IFN-a استاندارد شده است.

۴) آنتی بادی ضد هسته ای (هیاتیت خودایمن نوع I)

۵) آنتی بادیهای علیه آنتی ژن محلول کبدی (هیاتیت خودایمن نوع III)

**اختصارات:** HBC: ناحیه مرکزی هیاتیت B؛ HBeAg: آنتی ژن e هیاتیت B؛ HBsAg: آنتی ژن سطحی هیاتیت B؛ HBV: ویروس هیاتیت B؛ HCV: ویروس هیاتیت C؛ HDV: ویروس هیاتیت D؛ IFN- $\alpha$ : اینترفرون  $\alpha$ ؛ IgG: ایمنوگلوبولین G؛ LKM: میکروزم کبد - کلیه؛  $\alpha$ -IFN-PEG: اینترفرون  $\alpha$  - هیاتیت B؛ SLA: pegylated. آنتی ژن محلول کبدی.

سمت هیاتیت مزمن شدید تر و سیروز در بیش از یک چهارم از موارد مشاهده شده است.

آنچه در نظر گرفتن آن در مبتلایان به هیاتیت B مزمن احتمالاً مهم تر از بافت شناسی تنها می باشد، میزان همانندسازی ویروس هیاتیت B (HBV) است. همانطور که در فصل ۳۶۰ مرور شد، عفونت مزمن HBV می تواند در وجود یا غیاب HBeAg در سرم اتفاق بیفتد و عموماً، سطح HBV DNA هم در هیاتیت B مزمن HBeAg مثبت و هم در HBeAg منفی، با میزان آسیب کبد و خطر پیشرفت بیماری مطابقت دارد. در هیاتیت B مزمن HBeAg مثبت، براساس میزان نسبی همانندسازی HBV دو مرحله قابل تشخیص است. مشخصه مرحله همانندسازی نسبی<sup>۱</sup>، وجود HBeAg در سرم است و سطح HBV DNA، از  $10^4$  -  $10^3$

(درجه) در مبتلایان به هیاتیت B مزمن متغیر بوده، از هیچ در حاملین بدون نشانه، تا خفیف، متوسط، و شدید متفاوت است. در میان بزرگسالان مبتلا به هیاتیت B مزمن، ویژگیهای بافت شناختی در تعیین پیش آگهی اهمیت دارند. در یک بررسی درازمدت که بر روی مبتلایان به هیاتیت B مزمن انجام شد، پژوهشگران میزان بقای ۵ ساله ۹۷ درصد را در مبتلایان به هیاتیت مزمن خفیف، ۸۶ درصد در مبتلایان به هیاتیت مزمن متوسط تا شدید، و تنها ۵۵ درصد را در مبتلایان به هیاتیت مزمن و سیروز پس نکروزی مشاهده کردند. میزان بقای ۱۵ ساله در این گروه ها به ترتیب ۷۷، ۶۶، و ۴۰ درصد بوده است. از سوی دیگر، مشاهدات جدید تر به ما اجازه نمی دهند که درباره پیش آگهی در مبتلایان به هیاتیت مزمن خفیف این قدر خوشبین باشیم؛ در میان این بیماران که به مدت ۱ تا ۱۳ سال تحت پیگیری بوده اند، پیشروی به

1- relatively replicative

## جدول ۲-۳۶۲ درجه بندی و مرحله بندی بافت شناختی در هیاتیت مزمن

METAVIR <sup>۲</sup>		شاخص فعالیت بافت شناختی (HAI) <sup>۱</sup>		ویژگی بافت شناختی
امتیاز	شدت	امتیاز	شدت	فعالیت نکروزی - التهابی (درجه)
۰	ندارد	۰	ندارد	نکروز پیرامون نواحی پورت، شامل نکروز تکه تکه، و/یا نکروز پل زنده (BN)
۱	خفیف	۱	خفیف	
۲	متوسط	۲	خفیف / متوسط	
۳	شدید	۳	متوسط	
بله	نکروز پل زنده	۴	شدید	
خیر				
۰	ندارد یا خفیف	۰	ندارد	نکروز درون لوبولی به هم پیوسته (confluent)
۱	متوسط	۱	کانونی	
۲	شدید	۲	بخشی از ناحیه ۳	
		۳	اغلب ناحیه ۳	
		۴	ناحیه ۳ + کمی از BN	
		۵	ناحیه ۳ + چندین BN	
		۶	پان آسینی / چندآسینی	
				کانونی (فوکال)
		۰	ندارد	
		۱	کانون ۱ ≤ در بزرگنمایی ×۱۰	
			میکروسکوپ	
		۲	۲-۴ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	
			میکروسکوپ	
		۳	۵-۱۰ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	
			میکروسکوپ	
		۴	بیش از ۱۰ کانون در بزرگنمایی ×۱۰	
			میکروسکوپ	
		۰	ندارد	التهاب نواحی پورت
		۱	خفیف	
		۲	متوسط	
		۳	متوسط / چشمگیر	
		۴	چشمگیر	
A0-A3 <sup>۳</sup>		۰-۱۸	جمع	
فیروز (مرحله)				
F۰	۰		ندارد	
F۱	۱		فیروز پورت - ناحدی	
F۱	۲		فیروز پورت - اغلب	
F۲	۳		فیروز پل زنده - کمی	
F۳	۴		فیروز پل زنده - زیاد	
F۴	۵		سپروز ناکامل	
F۴	۶		سپروز	
۴	۶		جمع	

1) Hepatal ۲۲:۶۹۶، ۱۹۹۵

2) Hepatology ۲۴:۲۸۹، ۱۹۹۶

۳) درجه نکروزی التهابی A0، ندارد؛ A1، خفیف؛ A2، متوسط؛ A3، شدید



در کشورهای مدیترانه و اروپایی و در آسیا، هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، یعنی عفونت HBV مزمن همراه با همانندسازی فعال ویروس، مثبت بودن واضح HBV-DNA اما بدون HBeAg (واکنشگر به آنتی HBe)<sup>۲</sup>، شایعتر از موارد هپاتیت B مزمن HBeAg - مثبت است (و به همین ترتیب ژنوتیپ‌های HBV از نوع A شایعتراند). در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، سطح HBV DNA چندبرابر کمتر از موارد هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت است (ولی بیشتر از ۱۰۶-۱۰۵ IU در میلی لیتر نمی‌شود). در اکثر این موارد، جهش‌هایی در جایگاه پیش‌برنده<sup>۳</sup> ژن بخش مرکزی<sup>۴</sup> یا پیش‌مرکزی ویروس رخ می‌دهد که در اواخر سیر طبیعی بیماری حادث می‌شوند (اکثراً در کسانی که بیماری آنها در اوایل زندگی شروع شده است؛ در سن ۴۰ تا ۵۵ سالگی یعنی سن بالاتر نسبت به هپاتیت B مزمن HBeAg - مثبت)؛ این جهش‌ها مانع از ترجمه HBeAg از بخش پیش‌مرکزی ژنوم HBV (جهش‌یافته‌های پیش‌مرکزی) می‌شوند، یا اینکه موجب نسخه‌برداری کمتر از mRNA پیش‌مرکزی می‌گردند (جهش‌یافته‌های مرکزی - پیش‌برنده، فصل ۳۶۰). هر چند سطح HBV-DNA در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت پایین‌تر است، اما بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، احتمال بیشتری دارد که دچار آسیب پیش‌رونده کبدی (که اغلب منجر به سیروز و کارسینوم سلول کبدی می‌شود) و دوره‌های بازگشت فعالیت بیماری کبدی شوند. در دوره‌های بازگشت فعالیت بیماری، سطح فعالیت آمینوترانسفرازها دچار نوسان می‌شود ("شعله‌وری"). فعالیت بیوشیمیایی و بافت‌شناختی هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، معمولاً با میزان همانندسازی HBV ارتباط نزدیکی دارد (برخلاف آنچه در بالا در مورد بیماران آسیایی تبار مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت که در دهه‌های ابتدایی پس از اکتساب عفونت HBV قرار دارند، گفته شد). نکته مهمی که دوباره باید تکرار شود، این است که میزان همانندسازی HBV مهمترین عامل خطر در پیدایش نهایی سیروز و HCC، هم در بیماران

IU در هر میلی لیتر (و گاهی  $10^9$  IU/mL) بالاتر می‌رود. همچنین، آنتی‌ژن‌های نوکلئوکاپسید در داخل هپاتوسیتها قابل تشخیص‌اند [عمدتاً آنتی‌ژن مرکزی هپاتیت B (HBcAg)]. دیگر مشخصات این مرحله، عبارت‌اند از عفونت‌زایی بالا، و وجود آسیب کبدی همراه. از طرف دیگر، مرحله نسبتاً غیرهماندساختی<sup>۱</sup> با فقدان نشانگر سرمی مرسوم همانندسازی HBV (HBeAg)، وجود آنتی-HBe، کمتر بودن سطح HBV DNA از حدود  $10^3$  IU در هر میلی لیتر و فقدان آنتی‌ژن HBc در هپاتوسیت‌ها، عفونت‌زایی محدود و آسیب ناچیز کبد مشخص می‌شود. کسانی که در مرحله همانندساختی هستند معمولاً هپاتیت مزمن شدیدتری دارند، در حالی که کسانی که در مرحله غیرهماندساختی هستند، معمولاً هپاتیت مزمن ناچیز یا خفیف داشته یا ناقلین غیر فعال هپاتیت B می‌باشند؛ با این وجود، تفاوت‌هایی که در همانندسازی HBV وجود دارند و تفاوت‌هایی که در مقوله بافت‌شناختی وجود دارند، همیشه با یکدیگر همزمان نیستند. احتمال تبدیل خودبه‌خودی از هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت نسبتاً همانندساختی به هپاتیت B مزمن غیرهماندساختی، سالانه در حدود ۱۰ درصد است. با این حال، افتراق در همانندسازی HBV و در طبقه‌بندی بافت شناختی همواره منطبق نیستند. در بیماران دچار عفونت هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت (به خصوص در صورت ابتلا در زمان تولد یا ابتدای کودکی که به طور شایع در کشورهای آسیایی مشاهده می‌شود) به طور شایع رابطه معکوسی بین سطوح بسیار بالای همانندسازی HBV در دهه‌های اولیه زندگی (زمانی که سطح تولرانس HBV نسبتاً بالاست) و آسیب جزئی کبد دیده می‌شود. با وجود ماهیت نسبتاً حاد و ظاهراً خوش‌خیم بیماری کبدی در این گروه جمعیتی، در دهه‌های میانی، با کاهش تولرانس نسبی میزبان نسبت به HBV، فعال شدن آسیب کبدی پدیدار می‌شود و در بیمارانی که در زمان کودکی مبتلا به عفونت HBV شده‌اند پس از گذشت دهه‌ها، خطر ابتلا به سیروز و کارسینوم سلول کبدی (HCC) (فصل ۱۱۱) و مرگ و میر مرتبط با کبد افزایش می‌یابد. در فصل ۳۶۰ بحثی درباره بیماری‌زایی آسیب کبدی در مبتلایان به هپاتیت B مزمن ارائه شده است.

1- relatively nonreplicative

2- Anti HBe reactive

3- promoter

4- core

بیمار را به سمت توجهات بالینی سوق می‌دهند. عوارض برون‌کبدی هپاتیت B مزمن، که شبیه به عوارض مشاهده شده در خلال مرحلهٔ پیش‌درآمد هپاتیت B حاد می‌باشند، با رسوب کمپلکس‌های ایمنی در گردش (متشکل از آنتی‌بادی و آنتی‌ژن هپاتیت B) مرتبط می‌باشند. این عوارض شامل دردهای مفصلی و آرتریت، که شایع‌اند، و ضایعات نادرتر پورپورایی پوست (واسکولیت لکوسیتوکلستیک)، گلوومولونفریت ناشی از مجموعه‌های ایمنی، و واسکولیت فراگیر (پلی‌آرتریت گرهی) می‌باشند (فصل‌های ۳۶۰ و ۳۸۵).

از روی ویژگیهای آزمایشگاهی هپاتیت B مزمن نمی‌توان به نحو مناسبی هپاتیت خفیف بافت‌شناختی را از هپاتیت شدید افتراق داد. آمینوترانسفرازها در هپاتیت B مزمن معمولاً به میزان متوسطی افزایش می‌یابند؛ اما ممکن است در محدودهٔ ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد در نوسان باشند. همان‌گونه که در مورد هپاتیت B حاد ویروسی صادق است، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) معمولاً بیش از آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) افزایش می‌یابد؛ با این وجود، به محض مستقرشدن سیروز، میزان AST معمولاً از ALT فراتر می‌رود. میزان فعالیت آلکالین فسفاتاز معمولاً طبیعی بوده یا تنها مختصری افزایش می‌یابد. در موارد شدید، افزایش متوسطی در میزان بیلی‌روبین سرم دیده می‌شود.  $[51.3-171 \mu\text{mol/L}]$  (۳-۱۰ mg/dL) دیده می‌شود. هیپوآلبومینمی و طولانی‌شدن زمان پروترومبین در موارد شدید یا مرحلهٔ پایانی دیده می‌شوند. در هپاتیت B مزمن (برخلاف هپاتیت خودایمن)، هیپرگلوبولینمی و اتوآنتی‌بادی‌های در گردش، هیچگونه افزایشی ندارند. **شاخص‌های ویروسی عفونت مزمن HBV در فصل ۳۶۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

### درمان هپاتیت B مزمن

هر چند پیشروی به سمت سیروز در هپاتیت B مزمن شدید، محتمل‌تر است تا در هپاتیت B مزمن خفیف یا متوسط، اما همهٔ اشکال هپاتیت مزمن ویروسی می‌توانند پیشرونده باشند و پیشرفت بیماری عمدتاً در

HBeAg منفی و هم در بیماران HBeAg مثبت است. اگرچه سطح HBV DNA در بیماران HBeAg منفی پایین‌تر از بیماران HBeAg مثبت است و آسان‌تر با درمان به سطوح غیرقابل اندازه‌گیری می‌رسد، اما پاسخ پایداری که بتوان براساس آن درمان ضدویروسی را قطع کرد در این بیماران کمتر از موارد HBeAg مثبت می‌باشد (دنبالهٔ میحث). حاملین غیرفعال، بیمارانی با آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B (HBsAg) در سرم، سطح طبیعی آمینوترانسفرازها، HBeAg غیرقابل اندازه‌گیری و HBV DNA غیرقابل تشخیص، مساوی یا کمتر از  $10^3$  IU در هر میلی‌لیتر هستند. این نمای سرولوژیک، فقط در حاملین غیرفعال رخ نمی‌دهد بلکه ممکن است در دوره‌های عدم فعالیت نسبی بیماران دچار هپاتیت B مزمن HBeAg منفی نیز دیده شود. افتراق این دو وضعیت، نیازمند پایش مستمر بیوشیمیایی و ویروس‌شناختی در عرض ماهها است. طیف ویژگیهای بالینی هپاتیت B مزمن وسیع بوده، از عفونت بدون علامت تا بیماری ناتوان‌کننده یا حتی نارسایی کبدی کشندهٔ مرحلهٔ پایانی متغیر است. همان‌گونه که بیشتر ذکر شد، شروع این بیماری در بیشتر بیماران معمولاً بی‌سرو صدا می‌باشد، به استثنای تعداد بسیار اندکی که در آنها بیماری مزمن به دنبال برطرف نشدن هپاتیت B حاد آشکار از نظر بالینی پدیدار می‌گردد. **ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی مرتبط با پیشروی از هپاتیت B حاد به هپاتیت B مزمن در فصل ۳۶۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.**

خستگی یکی از علایم شایع است، و زردی پایدار یا متناوب یکی از ویژگی‌های شایع در موارد شدید یا پیشرفته می‌باشد. شدیدتر شدن متناوب زردی و عود بی‌حالی و بی‌اشتهایی، و نیز خستگی بدترشونده، شبیه هپاتیت حاد می‌باشند، چنین مواردی از تشدید ممکن است به‌طور خودبه‌خودی، اغلب همزمان با بروز شواهد ویروس‌شناختی فعال شدن مجدد، دیده شوند، ممکن است منجر به پیشروی آسیب کبدی گردند، و - هنگامی که بر روی سیروز جافتاده سوار شوند - ممکن است باعث عدم جبران کبدی شوند. عوارض سیروز در هپاتیت مزمن مرحلهٔ پایانی دیده می‌شوند و عبارت‌اند از: آسیت، ادم، واریس‌های خونریزی‌کنندهٔ گاستر وازوفازئال، انسفالوپاتی کبدی، اختلالات انعقادی، یا هایپراسپلتیسم. گهگاه، نخستین بار این عوارض هستند که

این داروها با ترتیب تاریخی از زمان انتشار تاریخی آزمونها مورد بحث قرار گرفته‌اند.

### اینترفرون

اینترفرون آلفا (IFN- $\alpha$ ) اولین داروی تصویب‌شده برای درمان هپاتیت مزمن B بود و گرچه دیگر در درمان هپاتیت B استفاده نمی‌شود، با این وجود IFN استاندارد از لحاظ تاریخی مهم است و به طور کلی درس‌های مهمی در مورد درمان ضد ویروسی دربر دارد. برای بزرگسالان دارای سیستم ایمنی سالم با هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت (در این افراد معمولاً HBV-DNA، بالا (بیش از  $10^6$  -  $10^5$  ویرون در میلی‌لیتر) بوده و شواهد بافت‌شناختی هپاتیت مزمن در بیوپسی دارند)، تجویز IFN در یک دوره ۱۶ هفته‌ای، با تزریقات زیرجلدی، به صورت ۵ میلیون واحد روزانه، یا تزریق دوز ۱۰ میلیون واحد ۳ بار در هفته، باعث منفی شدن HBeAg و HBV DNA به وسیله روشهای دورگه‌سازی (یعنی کاهش ویرون‌ها به کمتر از  $10^5$  تا  $10^6$  در میلی‌لیتر) تقریباً در ۳۰٪ از بیماران می‌شود، که این امر با بهبود همزمان در بافت‌شناسی کبد همراه است. تبدیل سرمی از HBeAg به آنتی HBe در تقریباً ۲۰٪ از بیماران رخ می‌دهد. و در مطالعات اولیه، در تقریباً ۸٪ از بیماران HBsAg ناپدید می‌شود. درمان موفقیت‌آمیز با IFN و تبدیل سرمی اغلب با افزایش فعالیت آمینوترانسفرازها شبیه هپاتیت حاد همراه است، که حدس زده می‌شود این امر، ناشی از تسهیل یا کسازای هپاتوسیت‌های آلوده به HBV توسط سلول‌های T سیتولیتیک باشد. عود بیماری پس از درمان موفقیت‌آمیز، نادر است (۱ یا ۲٪). احتمال پاسخ به اینترفرون در افرادی که دارای سطوح پایین‌تر HBV DNA و افزایش قابل‌ملاحظه ALT هستند، بیشتر می‌باشد. اگرچه کودکان نیز همانند بالغین به درمان با اینترفرون پاسخ می‌دهند، اما این درمان در کودکان خیلی کم سن که در زمان تولد آلوده شده‌اند، مؤثر نبوده است. بطور مشابه، درمان با

بیمارانی که همانندسازی فعال HBV دارند، رخ می‌دهد. به علاوه، در گروههایی از بیماران مبتلا به هپاتیت B که در معرض خطر کارسینوم هپاتوسلولار (فصل ۱۱۱) قرار دارند، خطر سرطان در کسانی که همانندسازی مداوم و شدید HBV دارند نسبت به کسانی که سطح HBV DNA بالای اولیه به مرور زمان و به طور خودبخودی افت پیدا می‌کند، بالاتر است. بنابراین درمان هپاتیت B در جهت سرکوب سطح همانندسازی ویروس است. گرچه کارآزمایی‌های بالینی تمایل بر تمرکز بر روی نتایج بالینی به دست آمده ظرف ۱-۲ سال را دارند (به عنوان مثال سرکوب HBV DNA به سطوح غیرقابل اندازه‌گیری، از دست‌دادن HBeAg/HBsAg، بهبود بافت‌شناختی، طبیعی شدن ALT) با این وجود این نتایج کوتاه‌مدت دلالت بر کاهش خطر پیشرفت بالینی بیماری، عدم جبران کبدی و مرگ دارند. تا به امروز، هفت دارو برای درمان هپاتیت B مزمن تأیید شده‌اند: اینترفرون (IFN) آلفای تزریقی و اینترفرون pegylated [اینترفرون طولانی‌اثر متصل به پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) که به آن PEG IFN گفته می‌شود] و داروهای خوراکی لامیوودین، آدفویر دیپیوکسیل<sup>۱</sup> و انتکاویر<sup>۲</sup>، تلبيودین<sup>۳</sup> و تنوفویر.

درمان ضدویروسی هپاتیت B، و نیز حساسیت روشهای اندازه‌گیری HBV DNA، از اوایل دهه ۱۹۹۰ دچار تحول سریعی شده‌اند. در زمان بررسی IFN و لامیوودین در کارآزمایی‌های بالینی، HBV DNA توسط روشهای غیرحساس دورگه‌سازی (هیبریداسیون) اندازه‌گیری می‌شد که آستانه تشخیصی آن،  $10^5$  -  $10^6$  ویرون در میلی‌لیتر بود. در زمان بررسی آدفویر، انتکاویر، PEG IFN، تنوفویر و تلبيودین در کارآزمایی‌های بالینی، اندازه‌گیری HBV DNA از طریق روشهای تقویت‌کننده حساس (واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز [PCR]) انجام می‌شود که آستانه تشخیصی آنها،  $10^3$  -  $10^1$  کپی ویروسی در هر میلی‌لیتر یا IU/mL است. دانستن این تفاوتها، در مقایسه نتایج کارآزمایی‌های بالینی که کارایی این درمانها را اثبات کردند، مفید است (در دنباله بحث،

1- adefovir dipivoxil

2- entecavir

3- telbivudine

درمان، برگشت‌پذیر می‌باشند.

گرچه دیگر اینترفرون نمی‌تواند با داروهای ضد ویروسی نسل جدید رقابت کند، باز هم اولین رویکرد ضدویروسی موفق تلقی شده و معیاری برای مقایسه اثربخشی داروهای بعدی است. اثربخشی عبارت است از: رسیدن به پاسخهای پایدار ویروس شناختی، سرم شناختی و بیوشیمیایی و بافت‌شناختی، تداوم اثرات مفید ویروس شناختی و بیوشیمیایی در سالهای پس از درمان؛ و بهبود سیر طبیعی هپاتیت مزمن B. در تمام موارد طبابت، IFN استاندارد جای خود را به PEG INF طولانی‌اثر داده است (دنبالهٔ مبحث) و کسانی که به اینترفرون پاسخ نداده‌اند هم اکنون با یکی از آنالوگ‌های نوکلئوزیدی خوراکی جدیدتر درمان می‌شوند.

### لامی‌وودین

اولین داروی تأییدشدهٔ آنالوگ نوکلئوزیدی، داروی لامی‌وودین<sup>۱</sup> دی‌دزوکسی نوکلئوزید است، که فعالیت ترانس‌کریپتاز معکوس ویروس HIV و HBV را مهار می‌کند و یک داروی مؤثر و قوی برای بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن می‌باشد گرچه عموماً لامی‌وودین توسط داروهای جدیدتر و قوی‌تر جایگزین شده است ولی همچنان در بعضی از نواحی جهان که داروهای جدیدتر هنوز تأیید نشده یا قابل تهیه شدن نیست، استفاده می‌شود. در کارآزمایی‌های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت، لامی‌وودین با مقادیر روزانهٔ ۱۰۰ میلی‌گرم به مدت ۴۸-۵۲ هفته، به طور میانگین سطح HBV DNA تقریباً در ۴۰٪ از بیماران،  $5/\log_{10}$  نسخه در میلی‌لیتر کاهش می‌دهد و به سطح غیرقابل اندازه‌گیری با روشهای PCR می‌رساند. درمان لامی‌وودین، منفی شدن HBeAg در ۳۳-۳۲٪، تبدیل سرمی (تبدیل شدن از HBeAg مثبت به آنتی HBe مثبت) در ۲۱-۱۶٪، طبیعی شدن ALT در ۷۵-۴۰٪، بهبود نمای بافت‌شناختی در ۶۰-۵۰٪ به تأخیر افتادن فیروز در ۳۰-۲۰٪ موارد و جلوگیری از پیشرفت

اینترفرون در افراد دچار سرکوب ایمنی، بیماران آسیایی با ابتلا در نوزادی به عفونت و افزایش ناچیز تا خفیف ALT، یا بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن جبران نشده (که در واقع، این درمان در این افراد می‌تواند مضر باشد و گاهی بروز عدم جبران را تسهیل نماید؛ درمان در این افراد اغلب با عوارض جانبی شدید همراه است) مؤثر نبوده است. در بین بیمارانی که HBeAg آنها ضمن درمان منفی می‌شود، پیگیری طولانی‌مدت نشان داده‌است که ۸۰٪ در نهایت HBeAg را از دست می‌دهند، یعنی تمام شاخص‌های سرولوژیک عفونت منفی شده و طی یک دورهٔ ۹ ساله پس از درمان، سطح ALT طبیعی بوده است. به علاوه، بهبود بقای طولانی‌مدت و بدون عوارض، همچنین کاهش شیوع کارسینوم سلول کبدی در بیمارانی که به اینترفرون پاسخ می‌دهند، ثابت شده است و این امر، از این نتیجه‌گیری که درمان موفقیت‌آمیز با اینترفرون، سیر طبیعی هپاتیت B مزمن را بهبود می‌بخشد، حمایت می‌کند.

کارآزمایی‌های اولیه در مورد اینترفرون درمانی کوتاه مدت برای بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg منفی مایوس‌کننده بودند؛ در جریان درمان، به طور موقت، همانندسازی HBV سرکوب می‌شد اما تقریباً هیچگاه پاسخ‌های ضدویروسی پایدار به دست نمی‌آمد. اما در کارآزمایی‌های بعدی اینترفرون در بین بیماران با هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، دوره‌های پاسخ طولانی‌تری، گاه تا یک سال و نیم، مشاهده شد که منجر به فروکشی‌های مداوم می‌گردید که برای چندین سال ادامه یافت و همراه با سرکوب HBV-DNA و فعالیت آمینوترانسفراز در نزدیک به ۲۰٪ موارد بود.

عوارض اینترفرون درمانی عبارت‌انداز: علائم سیستمیک شبه سرماخوردگی<sup>۲</sup>، سرکوب مغزاستخوان، ناپایداری عاطفی (تحریک‌پذیری، افسردگی، اضطراب)، واکنش‌های خودایمن (به ویژه تیروئیدیت خودایمن)<sup>۳</sup>، و عوارض جانبی متفرقه از قبیل ریزش مو (alopecia)، بثورات، اسهال، و کرختی و مورمور شدن انتهایها. احتمالاً به استثنای تیروئیدیت خودایمن، همهٔ این عوارض جانبی با کم‌کردن مقدار دارو یا قطع

قابل حصول است؛ بعد از مجموع ۳ سال درمان با لامی‌وودین، فعالیت نکرóz - التهابی در اکثر بیماران تقلیل می‌یابد و ثابت شده که در بالغ بر سه چهارم بیماران، سیروز به مراحل پیش سیروزی پسرقت می‌کند.

ناپدید شدن HBsAg به میزان اندکی طی سال اول درمان با لامی‌وودین رخ می‌دهد و این امر، به عنوان مزیت درمان با اینترفرون نسبت به لامی‌وودین مطرح شده است، اگرچه مقایسهٔ سربه‌سر بین تک‌درمانی با اینترفرون استاندارد و لامی‌وودین نشان می‌دهد، در هر دو روش، منفی شدن HBsAg نادر می‌باشد. کارآزمایی‌هایی که با ترکیب لامی‌وودین و اینترفرون انجام شده نشان داده است که این نحوهٔ درمان مزیتی نسبت به تک‌درمانی با لامی‌وودین در بیمارانی که از ابتدا با این دارو درمان شده‌اند یا کسانی که قبلاً به اینترفرون پاسخ نداده‌اند، نداشته است.

در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg منفی (یعنی کسانی که جهش‌های جایگاه بیش‌برنده مرکزی و پیش مرکزی HBV را دارند) پس از یک سال درمان با لامی‌وودین، HBV-DNA در سه چهارم بیماران سرکوب شده و ALT به سطح طبیعی باز می‌گردد و تقریباً در دو سوم آنها، بهبود بافت‌شناختی مشاهده می‌شود. نشان داده شده که درمان در ۷۰٪ بیماران، HBV DNA را تقریباً  $4/5 \log_{10}$  نسخه در میلی‌لیتر کاهش می‌دهد (سطح HBV DNA پایه در بیماران HBeAg منفی، پایین‌تر از HBeAg مثبت است) و به سطحی می‌رساند که با روشهای حساس تقویت PCR قابل اندازه‌گیری نیست. چنانچه از ابتدا، HBeAg منفی باشد، بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg - منفی نمی‌توانند پاسخهای HBeAg داشته باشند (که در بیماران HBeAg - مثبت، نقطه پایان درمان را نشان می‌داد)؛ همواره پس از قطع درمان، فعالیت مجدد بیماری آغاز می‌شود. پس این بیماران نیاز به درمان درازمدت دارند؛ در سالهای بعدی، نسبت مواردی که سرکوب HBV-DNA و طبیعی شدن ALT را نشان می‌دهند افزایش می‌یابد.

عوارض جانبی بالینی و آزمایشگاهی لامی‌وودین

سیروز همراه بوده است. حتی در گروههای مقاوم به اینترفرون (مانند افراد با HBV DNA بالا) یا کسانی که در گذشته نسبت به این دارو پاسخ نداده‌اند، ممکن است HBeAg منفی شود. همانند درمان با اینترفرون در موارد هپاتیت B مزمن، در بیماران دارای فعالیت ALT نزدیک به حد طبیعی، معمولاً HBeAg منفی نمی‌شود (اگرچه HBV DNA کاهش می‌یابد) و در افرادی که سطح ALT به بیش از ۵ برابر حد طبیعی می‌رسد، میزان تبدیل سرمی HBeAg در عرض یک سال ۶۰-۵۰٪ است. به طور کلی، تبدیل سرمی HBeAg، محدود به بیمارانی است که سطح HBV DNA به زیر  $10^4$  کپی در هر میلی‌لیتر (معادل  $10^3$  IU/mL) می‌رسد. پاسخ‌های HBeAg مرتبط با لامی‌وودین با یک میزان تبدیل سرمی HBeAg بعد از درمان همراه هستند که با پاسخ‌های HBeAg ایجاد شده بعد از IFN قابل مقایسه است. در اکثریت عمده (بیش از ۸۰٪) بیماران غربی که در عرض یک دورهٔ درمان یک ساله HBeAg منفی می‌شوند و نیز افرادی که پاسخ برای ۶-۴ ماه پس از قطع درمان باقی می‌ماند، پاسخ درمانی برای طولانی‌مدت دیده می‌شود. بنابراین، منفی شدن HBeAg، یک نقطهٔ معتبر برای قطع درمان است. در بعضی مطالعات انجام شده بر روی بیماران آسیایی، کاهش مدت باقی ماندن پاسخ درمانی گزارش شده است. به منظور افزایش پایداری پاسخ HBeAg بیماران یک دوره درمان تحکیمی را (حداقل ۶ ماه در بیماران غربی و ۱ سال در بیماران آسیایی) پس از تبدیل سرمی HBeAg دریافت می‌کنند. پایش نزدیک پس از درمان جهت شناسایی سریع‌تر دوباره فعال شدن HBV و شروع مجدد درمان ضروری است. اگر HBeAg پس از مصرف لامی‌وودین تغییری نکند، رویکرد فعلی این است که درمان آن قدر ادامه یابد تا پاسخ HBeAg پدیدار شود، اما درمان درازمدت ممکن است برای سرکوب همانندسازی HBV و به نوبه خود، محدود کردن آسیب کبدی مورد نیاز باشد. تبدیل سرمی HBeAg ممکن است پس از ۵ سال درمان به سطح ۵۰٪ برسد. بهبود بافت‌شناختی همچنان پس از سال اول درمان

نهایتاً دچار بدتر شدن پاسخ‌های بالینی، بیوشیمیایی و بافت‌شناختی خواهند شد. بنابراین، اگر تک درمانی با لامی‌وودین قبلاً آغاز شده باشد، ظهور نوع مقاوم به لامی‌وودین که از نظر بالینی به صورت افزایش سطوح HBV-DNA و ALT (که قبلاً سرکوب شده بودند) نمودار می‌شود، با اضافه کردن یک داروی ضد ویروسی دیگر که YMDD به آن حساس باشد (مثل adefovir و Tenofovir) درمان می‌شود (به ادامه بحث مراجعه کنید).

در حال حاضر، اگرچه لامی‌وودین بسیار بی‌خطر است و هنوز به طور گسترده‌ای در دیگر نقاط دنیا مورد استفاده قرار می‌گیرد، ولی در ایالات متحده و اروپا جای خود را به داروهای ضد ویروسی قوی‌تری داده است که میزان مقاومت ویروس به آن‌ها کمتر است (به ادامه بحث مراجعه کنید). و دیگر به عنوان درمان خط اول پیشنهاد نمی‌شود. با این حال، لامی‌وودین به عنوان اولین داروی ضد ویروسی خوراکی موفقیت‌آمیزی که در درمان هپاتیت B مورد استفاده قرار گرفت، این موضوع را به اثبات رساند که مهارگرهای پلی‌مراز می‌توانند فواید ویرولوژیک، سرولوژیک، بیوشیمیایی و بافت‌شناختی داشته باشند. به علاوه، اثبات شده که لامی‌وودین در درمان بیماران با هپاتیت B ی‌جبران نشده (که مصرف IFN در آن‌ها ممنوع است)، مؤثر است و در بعضی موارد می‌تواند عدم جبران را برگرداند. علاوه بر این، در بیماران دچار سیروز یا فیبروز پیشرفته، اثبات شده که لامی‌وودین در کاهش خطر پیشرفت به سمت عدم جبران کبدی و به طور غیرمستقیم، کاهش خطر HCC مؤثر است. در ۵۰ سال اول بعد از معرفی داروی لامی‌وودین برای درمان هپاتیت B در ایالات متحده، ارجاع بیماران با بیماری کبدی پیشرفته ناشی از HBV جهت پیوند کبد در حدود ۳۰٪ کاهش یافت. این موضوع از تأثیر مثبت درمان خوراکی ضد ویروسی بر سیر طبیعی هپاتیت B مزمن حکایت می‌کند.

به علت اینکه تک‌درمانی با لامی‌وودین به ظهور سریع انواع YMDD در بیماران مبتلا به عفونت HIV منجر می‌شود، بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن، قبل از

قابل چشم‌پوشی بوده، و از مواردی که در افراد دریافت‌کننده دارونما مشاهده می‌شوند، غیرقابل تمایز است. دوز لامی‌وودین باید در بیماران با کاهش کلیرانس کراتینین، کاهش داده شود. طی درمان با لامی‌وودین، افزایش گذرای ALT، در یک چهارم بیماران رخ می‌دهد که مشابه اینترفرون درمانی و تبدیل سرمی خودبخودی از HBeAg به آنتی-HBe، می‌باشد. این افزایش ALT ممکن است ناشی از فعال شدن مجدد سلولهای T سیتوتوتیک (به دلیل مهار تکثیر HBV) باشد. اگرچه، افزایش مشابهی در ALT، با همان شیوع، در افراد دریافت‌کننده دارونما نیز مشاهده می‌شود، اما افزایش ALT مرتبط با تبدیل سرمی HBeAg، محدود به بیمارانی است که لامی‌وودین دریافت کرده‌اند. هنگامی که پس از یکسال، درمان متوقف می‌شود، در ۲۰ تا ۳۰ درصد از بیماران درمان شده با لامی‌وودین، افزایش ALT به میزان ۲ تا ۳ برابر رخ می‌دهد که نشان‌دهنده آسیب جدید سلولهای کبدی با از سرگیری تکثیر HBV می‌باشد. اگرچه این شعله‌ور شدن بیماری پس از درمان، تقریباً همیشه خفیف و گذرا است، اما موارد نادر شدید (به خصوص در سیروزی‌ها) نیز مشاهده شده که بایش نزدیک و دقیق بالینی و ویروس‌شناختی، پس از قطع درمان را الزامی می‌سازد. بسیاری از صاحب‌نظران با قطع مصرف دارو در بیماران سیروزی موافق نیستند؛ زیرا شعله‌ور شدن بیماری پس از درمان می‌تواند عدم جبران کبدی را تسریع نماید.

درمان تک‌دارویی درازمدت با لامی‌وودین با بروز جهش‌های متیونین به والین (M۲۰۴V)، یا متیونین به ایزولوسین (M۲۰۴I)، به خصوص در اسیدآمینۀ ۲۰۴ واقع در ناحیۀ YMDD (تیروزین - متیونین - آسپاراتات - آسپاراتات) از DNA پلیمرز HBV، مشابه جهش‌هایی که در بیماران مبتلا به عفونت HIV پس از درمان با این دارو مشاهده می‌شود، مرتبط بوده است. طی یکسال درمان، جهش‌های YMDD در ۱۵ تا ۳۰ درصد از بیماران رخ می‌دهند؛ شیوع این جهش‌ها با هر سال درمان زیادتر شده و در سال پنجم به ۷۰٪ می‌رسد. بیماران دارای جهش‌های YMDD

بیمارانی که با آدنوویر درمان شده‌اند با سطح ALT بیش از ۵ برابر بالاترین حد طبیعی)، تبدیل سرمی HBeAg در ۲۵٪ موارد با تجویز آدفوویر رخ می‌دهد. تداوم پاسخهای حاصل از آدفوویر در HBeAg بالاست (۹۱٪ در یک مطالعه)؛ بنابراین، بروز پاسخهای HBeAg را می‌توان نقطه توقف درمان با آدفوویر پس از یک دوره درمان تحکیمی همچنان که در بالا اشاره شد، تلقی کرد. اگرچه داده‌های محدودی در مورد تأثیر ادامه درمان بیش از یکسال وجود دارد، اما نتایج بیوشیمیایی، سروزوژیک و ویروس شناختی با ادامه درمان بهتر می‌شوند.

در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg- منفی، یک دوره ۴۸ هفته‌ای درمان با ۱۰ mg آدفوویر دیپیکسیل در روز، باعث بهبود یافت‌شناختی در دو سوم، طبیعی شدن ALT در سه چهارم، و سرکوب HBV-DNA به سطوح غیرقابل شناسایی در تست PCR در نیم تا دو سوم از موارد، می‌شود. همانند لامی‌وودین، از آنجا که پاسخهای HBeAg (نقطه بالقوه توقف درمان) در این گروه قابل حصول نیست، وقتی درمان با آدفوویر قطع می‌شود، بیماری مجدداً فعال می‌گردد، بنابراین درمان درازمدت و بدون نهایت ضرورت می‌یابد. ادامه درمان پس از یک سال، نتایج سال اول را بهبود می‌بخشد. پس از گذشت ۵ سال از شروع درمان، بهبود التهاب کبد و پسرقت فیبروز در سه چهارم بیماران و طبیعی شدن ALT در ۷۰٪ آن‌ها دیده شد و HBV DNA تقریباً در ۷۰٪ موارد، غیرقابل تشخیص بود. در یک مطالعه، با توقف آدفوویر بعد از ۵ سال، سرکوب HBV DNA و ALT حفظ شد اما اکثر بیماران HBeAg منفی به صورت غیر قطعی درمان شدند مگر این که فقدان HBsAg (البته بسیار نادر) اتفاق افتاده باشد.

آدفوویر بجای حلقه L- نوکلئوزیدی لامی‌وودین، یک اتصال انعطاف‌پذیر غیرحلقه‌ای دارد که مانع از مزاحمت فضایی اسید آمینه‌های جهش‌یافته می‌شود. به علاوه ساختمان مولکولی آدفوویر فسفریل دار، بسیار مشابه سوبسترا طبیعی آن است؛ در نتیجه جهش‌های

درمان باید از نظر آنتی- HIV آزمایش شوند؛ در صورتی که عفونت HIV شناسایی شد، تک‌درمانی با لامی‌وودین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه برای HBV ممنوع است. این بیماران باید هم برای HIV و هم HBV توسط رژیم‌های دارویی HIV که شامل حداقل ۲ داروی فعال علیه HBV می‌باشد درمان شوند. درمان ضد ویروسی (ART) اغلب حاوی دو دارو با فعالیت ضد ویروسی علیه HBV (مثل tenofovir و emtricitabine) می‌باشد، اما اگر لامی‌وودین جزئی از رژیم درمانی باشد، دوز روزانه باید ۳۰۰ mg باشد (فصل ۲۲۶). بی‌خطر بودن تجویز لامی‌وودین طی دوره حاملگی به اثبات نرسیده است، با این حال، این دارو در جوندگان تراژون نیست و در زنان حامله با عفونت HIV و عفونت HBV، به طوری بی‌خطری استفاده شده است. حتی داده‌های محدودی، حاکی از این مسئله هستند که تجویز لامی‌وودین در طی ماه‌های آخر حاملگی در مادران با ویرمی شدید هپاتیت B،  $\geq 10^4$  IU/mL می‌تواند احتمال انتقال مادر به نوزاد هپاتیت B را در حول و حوش زمان تولد کاهش دهد.

### آدفوویر دیپیکسیل<sup>۱</sup>

یک آنالوگ نوکلئوتیدی بدون حلقه و پیش‌داروی آدفوویر<sup>۲</sup> است، یک داروی ضدویروسی قدرتمند که با دوز خوراکی روزانه ۱۰ mg، HBV-DNA را تقریباً  $10^{-4}$  تا  $10^{-5}$  نسخه در هر میلی‌لیتر کم کرده و اثر درمانی آن در بیمارانی که هیچ درمانی نگرفته‌اند با افرادی که به اینترفرون پاسخ نداده‌اند، برابر است. در هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت (راکتیو)، یک دوره ۴۸ هفته‌ای درمان با آدفوویر دیپیکسیل باعث بهبود یافت‌شناختی (و کاهش سیر پیشرفت فیبروز) و طبیعی شدن ALT در نیمی از بیماران، تبدیل سرمی HBeAg در ۱۲٪، منفی شدن HBeAg در ۲۳٪ و سرکوب سطح HBV-DNA به سطوح غیرقابل شناسایی در ۲۱-۱۳٪ (در تست PCR)، می‌گردد. آدفوویر دیپیکسیل نیز همانند اینترفرون و لامی‌وودین، پاسخ HBeAg را بیشتر در بیمارانی ایجاد می‌کند که سطح پایه‌ای ALT آنها بالا باشد؛ (برای مثال، در بین

درمان توصیه می‌شود، اما شاخص درمانی آدفوویر دیپی‌وکسیل بالا است و نفروتوکسیسیته که در کارآزمایی‌های بالینی با دوزهای بالاتر مشاهده شده قابل برگشت است. بیمارانی که بیماری کلیوی زمینه‌ای دارند، توصیه می‌شود دوز کمتری از آدفوویر دیپی‌وکسیل مصرف کنند، اگر پاکسازی (کلیرانس) کراتینین در حد ۳۰ تا ۴۹ mL در دقیقه باشد تجویز دارو را باید به هر ۴۸ ساعت یکبار تقلیل داد، چنانچه پاکسازی کراتینین در حد ۱۰ تا ۲۹ mL در دقیقه باشد باید به هر ۷۲ ساعت یکبار تقلیل داد و اگر بیمار تحت همودیالیز است باید هفته‌ای یکبار دارو را تجویز نمود. آدفوویر دیپی‌وکسیل خیلی خوب تحمل می‌شود و افزایش ALT در طول درمان و پس از قطع آن، مشابه با کارآزمایی‌های بالینی با لامی‌وودین می‌باشد که در بالا شرح داده شد. یکی از مزیت‌های آدفوویر، میزان نسبتاً کم مقاومت به آن است؛ ولی این دارو به اندازه دیگر داروهای خوراکی تأیید شده، نیرومند نیست، HBVDNA را به سرعت یا یکنواختی دیگر داروها سرکوب نمی‌کند، و نسبت به بقیه داروها کمترین اثر را در ایجاد تبدیل سرمی HBeAg دارد و در ۵۰-۲۰٪ بیماران قادر به کاهش ۲ لگاریتم در HBVDNA نیست (غیرپاسخ‌دهندگان اولیه). بنابراین تنوفوویر که نوکلئوتید آنالوگ است (مراجعه به مبحث ذیل) به دلیل قوی‌تر بودن و مقاومت کمتر در درمان بیمارانی که تا به حال درمان نشده‌اند و بیمارانی که طی درمان به لامی‌وودین مقاومت نشان داده‌اند جایگزین آدفوویر شده است.

### اینترفرون pegylated

پس از اینکه تأیید PEG IFN طولانی‌اثر در درمان هیاتیت C به اثبات رسید (به ادامه مطلب مراجعه کنید)، این دارو (که مصرف آن راحت‌تر است) در درمان هیاتیت مزمن B مورد ارزیابی قرار گرفت. کارآزمایی‌های مقدماتی، اثبات کرده‌اند که PEG IFN به میزان یک بار در هفته، از IFN استاندارد که به طور شایع‌تری استفاده می‌شد مؤثرتر است و پس از آن، مطالعات وسیع‌تر و متعددی در ارتباط با PEG IFN و

آدفوویر، روی اتصال سوبسترای طبیعی آن، dATP هم اثر می‌گذارد. از لحاظ تئوری، این دلایل از جمله دلایلی هستند که باعث می‌شوند احتمال مقاومت به آدفوویر دیپی‌وکسیل بسیار پایین‌تر از لامی‌وودین باشد؛ بدین معنی که در یک سال کارآزمایی بالینی، هیچ موردی از مقاومت دیده نشد. و با این وجود، در سال‌های بعد، مقاومت، آدفوویر شروع به ظاهر شدن کرد [عمدتاً تبدیل آسپارازین به ترونین در اسید آمینه شماره ۲۳۶ (N۲۳۶T) و آلانین به والین یا ترونین در اسید آمینه شماره ۱۸۱ (A۱۸۱V/T)]. پس از ۲ سال این میزان ۲/۵٪ بود، ولی پس از ۵ سال، به ۲۹٪ رسید (در بیماران HBeAg منفی گزارش شد). در بیمارانی که به طور همزمان مبتلا به عفونت HBV و HIV بوده و شمار سلولهای T-CD4+ آنها طبیعی است، آدفوویر دیپی‌وکسیل می‌تواند باعث سرکوب چشمگیر HBV شود (در یک مطالعه تا ۵ لگاریتم). به علاوه، آدفوویر دیپی‌وکسیل روی HBV نوع YMDD مقاوم به لامی‌وودین که پس از درمان با لامی‌وودین ظهور کرده باشد، مؤثر است و برای درمان این موارد قابل استفاده است. در موارد بروز مقاومت به لامی‌وودین، اضافه کردن آدفویر که به معنای ادامه درمان با لامی‌وودین جهت جلوگیری از پیدایش مقاومت به آدفوویر است، رویکرد بهتری نسبت به تغییر دادن دارو به آدفوویر به نظر می‌رسد. بدین صورت، تقریباً تمام بیماران مبتلا به HBV مقاوم به آدفوویر، به لامی‌وودین (یا داروهای جدیدتر مثل entecavir، به ادامه بحث نگاه کنید) پاسخ می‌دهند. وقتی در گذشته، این دارو برای درمان عفونت HIV مورد ارزیابی قرار گرفت، دوزهای ۶۰ تا ۱۲۰ mg برای سرکوب HIV لازم بود، و این مقدار مصرف، اثر سمی بر کلیه داشت. حتی با دوز ۳۰ mg در روز افزایش کراتینین به میزان  $44 \mu\text{mol/L}$  (۵ mg/dL) در ۱۰٪ از بیماران رخ می‌دهد؛ اما در دوزهای مؤثر بر HBV (۱۰ mg)، این افزایش کراتینین به ندرت دیده می‌شود. در هر حال، بندرت نفروتوکسیسیته، پیش از ماه ۶ تا ۸ درمان پدیدار می‌شود. هر چند آسیب توبولی کلیه یک عارضه جانبی بالقوه نادر است، و هر چند پایش کراتینین در طول

درمان، ولی بسیاری از آن‌ها در زمان پیگیری پس از درمان کشف شدند. احتمال از بین رفتن HBeAg در بیماران HBeAg مثبت تحت درمان با PEG IFN به ترتیب از ژنوتیپ A به سمت ژنوتیپ‌های B، C و D کاهش می‌یابد ( $A > B > C > D$ ) (که برای PEG IFN  $\alpha 2b$  و نه  $\alpha 2a$  صادق است).

بر پایه این نتایج، بعضی صاحب‌نظران نتیجه‌گیری کرده‌اند که تک درمانی با PEG IFN، باید اولین خط درمانی در هپاتیت B مزمن HBeAg مثبت باشد؛ با این حال، این نتیجه مورد اختلاف نظر است. تا زمان به دست آمدن نتایج یک دوره یک ساله و مدت‌دار از درمان با PEG IFN مبنی بر بالاتر بودن میزان پاسخ پایدار (پس از گذشت ۶ ماه از درمان) نسبت به درمان با آنالوگ نوکلئوزید/نوکلئوتیدی خوراکی، این مقایسه توسط این حقیقت که داروهای خوراکی در پایان سال اول قطع نمی‌شوند، مغشوش می‌شود. در عوض، داروهای خوراکی به دلیل شیوه مصرف و فقدان عوارض جانبی، به طور بی‌نیاز و یا تا زمان پاسخ دادن HBeAg، ادامه می‌یابند. میزان پاسخ HBeAg پس از دو سال درمان خوراکی، حداقل به اندازه پاسخ با PEG IFN پس از یک سال است (اگر بالاتر نباشد) که این مسئله، به نفع داروهای خوراکی است زیرا نیاز به تزریق ندارند، فاقد عوارض جانبی (که تحمل‌شان سخت است) هستند و از طرف دیگر، هزینه پزشکی مستقیم و غیرمستقیم کمتری دارند و راحتی استفاده از آن‌ها بیشتر است. همراهی پاسخ HBsAg و درمان با PEG IFN، در آن‌چنان نسبت کمی از مصرف‌کنندگان رخ می‌دهد که استفاده تمام بیماران از PEG IFN برای نیل به این منظور در طی درمان یا بلافاصله پس از آن را مورد سؤال قرار می‌دهد. به علاوه پاسخ HBsAg در نسبت قابل مقایسه‌ای از بیماران تحت درمان با نسل اولیه داروهای آنالوگ نوکلئوزید/نوکلئوتیدی در سال‌های پس از درمان مشاهده می‌شود و با داروهای جدیدتر و قوی‌تر فراوانی از بین رفتن HBsAg در طول سال اول درمان برابر با PEG IFN بوده و در طول سال دوم درمان بیشتر است (ادامه بحث). با این‌که مقاومت در زمان مصرف PEG IFN مطرح نیست،

آنالوگ‌های نوکلئوزیدی خوراکی در بین بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن Bی HBeAg مثبت و HBeAg منفی انجام شدند.

در هپاتیت Bی HBeAg مثبت، دو مطالعه وسیع انجام شد؛ یکی با PEG IFN- $\alpha 2b$  ( $100 \mu g$ ) هفتگی برای ۳۲ هفته، سپس  $50 \mu g$  هفتگی برای ۲۰ هفته دیگر جمعاً به مدت ۵۲ هفته؛ در گروه شاهد، ترکیبی از PEG-IFN و لامی‌وودین خوراکی در ۳۰۷ بیمار، و دیگری با PEGIFN- $\alpha 2a$  ( $180 \mu g$ ) هفتگی برای ۴۸ هفته) در ۸۱۴ بیمار عمدتاً آسیایی که  $\frac{3}{4}$  آن‌ها ALT ۲ برابر یا بیشتر از بالاترین حد طبیعی داشتند؛ همراه با گروه‌های شاهد (تک‌درمانی با لامی‌وودین و ترکیبی از PEG IFN و لامی‌وودین). در پایان درمان (۵۲-۴۸ هفته)، در گروه‌هایی که فقط از PEG IFN استفاده کرده بودند، HBeAg تقریباً در ۳۰٪ منفی شدن سرم از نظر HBeAg در ۲۷-۲۲٪، غیرقابل تشخیص شدن HBV DNA (کمتر از ۴۰۰ نسخه در میلی‌لیتر با PCR) در ۲۵-۱۰٪، طبیعی شدن ALT در ۳۹-۳۴٪، و کاهش میانگین ۲ لگاریتم (PEG IFN- $\alpha 2b$ ) تا ۴/۵ لگاریتم (PEG IFN- $\alpha 2a$ ) نسخه HBV DNA در هر میلی‌لیتر دیده شد. در این کارآزمایی‌ها، ۶ ماه پس از خاتمه تک درمانی با PEG IFN، از بین رفتن HBeAg در تقریباً ۳۵٪، منفی شدن سرم از نظر HBeAg تقریباً در ۳۰٪، سطوح غیرقابل تشخیص HBV DNA در ۱۴-۷٪، ALT طبیعی در ۴۱-۳۲٪، و کاهش HBV DNA به طور میانگین ۲-۲/۴ لگاریتم نسخه در هر میلی‌لیتر مشاهده شد. اگرچه ترکیب PEG IFN و لامی‌وودین در پایان درمان نتایج بهتری در یک یا چند بعد سرولوژیک، ویروس شناختی یا بیوشیمیایی داشت، اما در هر دو مطالعه هیچ‌کدام از گروه‌هایی که از درمان ترکیبی استفاده کرده بودند و هم‌چنین گروه تک‌درمانی با لامی‌وودین (در کارآزمایی PEG IFN- $\alpha 2a$ ) مزیتی در مقایسه با تک درمانی با PEG IFN پس از ۶ ماه از درمان نشان ندادند. به علاوه، تبدیل سرمی HBsAg در ۷-۳٪ مصرف‌کنندگان PEG IFN (با یا بدون لامی‌وودین) اتفاق افتاد که بعضی از موارد، در پایان

کم بودند که این امر سؤالاتی را در مورد ارزش درمان نامحدود با PEG IFN در مقابل درمان طولانی مدت با یک آنالوگ نوکلئوزیدی خوراکی قوی با مقاومت کم در این بیماران برانگیخته است. علاوه بر این، ارزش HBeAg به منظور درمان هپاتیت B مزمن HBeAg منفی هنوز تأیید نشده است. در تنها کارآزمایی شاهددار دیگری که بر روی PEG IFN برای درمان هپاتیت B مزمن HBeAg منفی انجام شد، رژیم PEG IFN هپاتیت C به علاوه ریباویرین با درمان تک دارویی PEG IFN مقایسه شد. در این کارآزمایی، سرکوب HBV DNA (کمتر از ۴۰۰ کپی در میلی لیتر) تنها در ۷/۵٪ از دو گروه ترکیبی رخ داد و از بین رفتن HBsAg در هیچ یک از افراد مورد مطالعه مشاهده نشد.

در بیمارانی که با PEG IFN درمان شدند، پاسخ های HBeAg و HBsAg با ژنوتیپ *IL28B* CC (ژنوتیپ مطلوبی که در کارآزمایی های PEG IFN برای درمان هپاتیت C مزمن شناسایی شد) همراهی داشتند. همچنین، کاهش سطوح کمی HBsAg مرتبط با و پیش بینی کننده پاسخ دهی به PEG IFN در هپاتیت B مزمن بود. در صورتی که سطوح HBsAg در ۱۲ تا ۲۴ هفته اول کاهش نیابد یا در هفته ۲۴ به کمتر از ۲۰۰۰ IU/mL نرسد، تأثیر درمان PEG IFN نامحتمل است و باید متوقف شود.

### انتکاویر

انتکاویر، یک آنالوگ گوانوزینی سیکلوپنتیل مهارگر پلی مرز است که به طور خوراکی مصرف می شود و به نظر می رسد قوی ترین داروی ضد ویروس HBV باشد. این دارو به خوبی لامی وودین تحمل می شود. در یک کارآزمایی بالینی بر روی ۷۰۹ بیمار HBeAg مثبت، انتکاویر خوراکی به میزان روزانه ۵۰۰ mg با لامی وودین به میزان ۱۰۰ mg روزانه مقایسه شد. در هفته ۴۸، انتکاویر بهتر از لامی وودین HBV DNA را سرکوب کرد (میانگین ۶/۹ در مقابل ۵/۵ لگاریتم نسخه در هر میلی لیتر) و درصد مواردی که HBV DNA به سطح غیرقابل تشخیص رسید (کمتر از ۳۰۰ نسخه در

ولی خطر مقاومت با داروهای جدید (۱٪) ≤ در ۳-۶ سال در کسانی که قبلاً درمان نشده اند، در کسانی که با انتکاویر و یا تنوفویر درمان شده اند، به ادامه مطلب مراجعه نمایید) بسیار کمتر است. دست آخر این که میزان مهار HBV DNA با داروهای جدید و حتی با لامی وودین، بیش از PEG IFN است (در بعضی موارد چند برابر).

در هپاتیت مزمن B HBeAg منفی، یک کارآزمایی شامل مصرف PEG IFN-α2a (۱۸۰ μg) هفتگی به مدت ۴۸ هفته در مقابل گروه های شاهد تک درمانی با لامی وودین و درمان ترکیبی (که به روی ۵۶۴ بیمار انجام شده نشان داد که تک درمانی با PEG IFN در پایان درمان منجر به سرکوب HBV DNA به میانگین ۴/۱ لگاریتم نسخه در میلی لیتر، سطح غیرقابل تشخیص HBV DNA (کمتر از ۴۰۰ نسخه در میلی لیتر توسط PCR) در ۶۳٪، ALT طبیعی در ۳۸٪ و از دست دادن HBsAg در ۴٪ می شود. اگرچه تک درمانی با لامی وودین و درمان ترکیبی لامی وودین - PEG IFN هر دو در پایان درمان نسبت به PEG IFN برتری داشتند، پس از ۶ ماه از خاتمه درمان مزیتی مشاهده نشد - سرکوب HBV DNA با میانگین ۲/۳ لگاریتم نسخه در میلی لیتر، HBV DNA غیرقابل تشخیص در ۱۹٪، و ALT طبیعی در ۵۹٪ موارد. در یک پیگیری ۵ ساله در بین ۳ بیمارانی که در ابتدا تحت درمان PEG IFN قرار گرفتند، ۱۷٪ سرکوب HBV DNA را به کمتر از ۴۰۰ نسخه در میلی لیتر حفظ کردند ولی ALT فقط در ۲۲٪ موارد طبیعی ماند. از بین رفتن HBsAg به تدریج به ۱۲٪ افزایش یافت. در بین نیمی از بیمارانی که از ابتدا با لامی وودین به تنهایی تحت درمان قرار گرفتند، HBV DNA در ۷٪ کمتر از ۴۰۰ نسخه در میلی لیتر و ALT در ۱۶٪ موارد نرمال باقی ماند. تا سال ۵، ۳/۵٪ HBsAg را از دست داده بودند. در بیماران HBeAg منفی همچنان که در مورد درمان با اینترفرون استاندارد صادق است، مدت ها بعد از درمان با PEG IFN، زیرگروه کوچکی از بیماران پاسخ را حفظ کردند، و نسبتی از افراد که فایده بردند خیلی

(۶۱٪ در مقابل ۱۵٪)، کاهش HBeAg (۱۰٪) در مقابل ۳٪)، و تبدیل سرمی HBeAg (۸٪) در مقابل ۳٪) برتری داشت. با این حال، در این گروه از بیماران آزموده شده با لامی وودین، مقاومت به انتکاویر به میزان ۷٪ در هفته ۴۸ ظهور کرد. گرچه مقاومت به انتکاویر نیاز به یک جهش YMDD و نیز جهش دوم در یکی از نواحی دیگر (مثلاً S۲۰۲G/I و T۱۸۴A یا M۲۵۰V دارد ولی با این وجود مقاومت به انتکاویر در هپاتیت B مزمن مقاوم به لامی وودین به طور پیشرونده‌ای به ۴۳٪ ظرف ۴ سال افزایش یافته است. لذا انتکاویر به اندازه آدفوویر یا تنوفویر در بیماران مقاوم به لامی وودین مؤثر نمی‌باشد.

در کارآزمایی‌های بالینی، انتکاویر پروفیل ایمنی عالی دارد. به علاوه، افزایش‌های مجدد ALT در زمان درمان و پس از آن، در بیماران درمان شده با انتکاویر نسبتاً ناشایع و خفیف بوده است. باید دوز آن در بیماران با کلیرانس کراتینین کاهش یافته، کاهش داده شود. انتکاویر فعالیت ضد ویروسی کمی در برابر HIV داشته و نباید به عنوان تک‌دارویی برای درمان عفونت HBV در بیماران مبتلا به عفونت همزمان HIV و HBV به کار برده شود.

### Telbivudine

به نظر می‌رسد تلبيبودین که یک آنالوگ سیتوزینی است از لحاظ کارایی مشابه انتکاویر باشد. با این وجود تا حدودی قدرت کمتری در سرکوب HBVDNA دارد که در بیمار HBeAg مثبت تا حدودی بیشتر از انتکاویر (متوسط کاهش ۴/۶ لگاریتم) و در بیمار HBeAg منفی به طور مشابه با انتکاویر (متوسط کاهش ۲/۵ لگاریتم) می‌باشد. در کارآزمایی ثبت دارو تلبيبودین با دوز روزانه ۶۰۰ mg، HBVDNA را به زیر ۳۰۰ نسخه در میلی‌لیتر در ۶۰٪ افراد HBeAg مثبت و ۸۸٪ افراد HBeAg منفی سرکوب کرد و در ۷۷٪ بیماران HBeAg مثبت و ۷۴٪ بیماران HBeAg منفی سطح ALT را طبیعی نمود و بافت‌شناسی را در ۶۵٪ بیماران HBeAg مثبت و ۶۷٪ بیماران HBeAg منفی بهبود بخشید. گرچه مقاومت به تلبيبودین

میلی‌لیتر با PCR) با انتکاویر بهتر بود (۶۷٪ در مقابل ۳۶٪). بهبود بافت‌شناختی ( $\geq 2$ ) امتیاز بهبود در نمره‌بندی نکرولی التهابی HAI ۷۲٪ در برابر ۶۲٪ و ALT نرمال (۶۸٪ در برابر ۶۰٪) بود. از دست‌دادن HBeAg (۲۲٪ در مقابل ۲۰٪) و تبدیل سرمی (۲۱٪ در مقابل ۱۸٪) در این دو داروی مشابه بود. در بیمارانی که به مدت ۹۶ هفته تحت درمان با انتکاویر قرار گرفتند، HBVDNA مجموعاً در ۸۰٪ بیماران به سطح غیرقابل تشخیص رسید (در مقابل ۳۹٪ در لامی وودین) و تبدیل سرمی HBeAg در ۳۱٪ موارد رخ داد (در مقابل ۲۶٪ در لامی وودین). پس از ۳ تا ۶ سال میزان تبدیل سرمی HBeAg در مورد انتکاویر در این مطالعه کوهورت ۳۹ تا ۴۴ درصد بود. به طریق مشابه، در یک کارآزمایی بالینی که بر روی ۶۳۸ بیمار HBeAg منفی انجام شد، در هفته ۴۸ انتکاویر خوراکی به میزان ۵ mg/۰ روزانه، از لامی وودین به میزان ۱۰۰ mg روزانه از نظر سرکوب HBVDNA (میانگین ۵/۰ در مقابل ۴/۵ لگاریتم نسخه در هر میلی‌لیتر)، درصد موارد HBVDNA غیرقابل تشخیص (۹۰٪ در مقابل ۷۲٪)، بهبود بافت‌شناختی (۷۰٪ در مقابل ۶۱٪) و ALT طبیعی (۷۸٪ در مقابل ۷۱٪) برتر بود. در ۹۶ هفته درمان، هیچ جهش مقاومتی در بیمارانی که در گذشته درمان نشده بودند و برای اولین بار تحت درمان انتکاویر قرار گرفتند، مشاهده نشد و در یک کوهورت بیمارانی که تا ۶ سال تحت درمان قرار گرفتند مقاومت در ۱/۲٪ رخ داد. تداوم تبدیل سرمی HBeAg که توسط انتکاویر ایجاد می‌شود، مشابه سایر آنتی‌ویروس‌ها است. دارابودن ویژگی کمتر مقاوم‌شدن و قدرت بالاتر، انتکاویر را در خط اول درمان بیماران هپاتیت B مزمن قرار می‌دهد.

انتکاویر هم‌چنین در درمان عفونت HBV مقاوم به لامی وودین مؤثر است. در یک کارآزمایی بر روی ۲۸۶ بیمار مقاوم به لامی وودین، در هفته ۴۸ مقادیر بالاتر انتکاویر (۱۰ mg/۰ روزانه) نسبت به لامی وودین از نظر سرکوب HBV DNA (میانگین ۵/۱ در مقابل ۰/۴۸ لگاریتم نسخه در هر میلی‌لیتر)، HBV DNA غیرقابل تشخیص (۷۲٪ در مقابل ۱۹٪)، ALT طبیعی

امتیاز فیروز (۵۱٪) و پسرقت سیروز (۷۱٪) رخ داد. ایمنی ۵ ساله (سمیت کلیوی ناچیز در ۱٪ و کاهش خفیف تراکم استخوانی در حدود ۰/۵٪) و ویژگی مقاومتی (هیچ موردی در طول ۵ سال گزارش نشده) تنوفویر بسیار مطلوب بوده و تنوفویر جای آدفویر را هم به عنوان خط اول درمان هپاتیت B مزمن و هم به عنوان داروی اضافه شونده به درمان هپاتیت B مزمن مقاوم به لامی وودین گرفته است. دفعات تجویز تنوفویر برای بیماران با کلیرانس کراتینین مختل، باید کاهش داده شود.

**مقایسه ۶ داروی ضد ویروسی که در حال حاضر مورد استفاده قرار می‌گیرند در جدول ۳-۳۶۲ آورده شده است. کارایی نسبی آنها در سرکوب HBV DNA در شکل ۱-۳۶۲ نشان داده شده است.**

#### درمان ترکیبی

اگرچه ترکیب لامی وودین و PEG IFN، HBV DNA را بیشتر از هر یک از دو دارو به تنهایی سرکوب می‌کند (و احتمال مقاومت نسبت به لامی وودین بسیار کمتر است)، ولی استفاده از این درمان به مدت یک سال، نتایج پایدار بهتری را نسبت به PEG IFN به همراه نخواهد داشت. امروزه ترکیب‌هایی از داروهای خوراکی نوکلئوزیدی/نوکلئوتیدی، کارایی پاسخ‌های ویرولوژیک، سرولوژیک، یا بیوشیمیایی را نسبت به داروهای ترکیبی قوی‌تری که به تنهایی تجویز می‌شوند، نخواهند داشت. در یک کارآزمایی ۲ ساله به منظور مقایسه ترکیب انتکاویر و تنوفویر در مقابل درمان تک دارویی با انتکاویر، در زیر گروه کوچکی از بیماران با سطوح HBV DNA بسیار بالا ( $\geq 10^8$  IU/mL)، کاهش HBV DNA به کمتر از ۵۰ IU/mL در گروه ترکیبی بیشتر بود (۷۹٪ در مقابل ۶۲٪)، با این حال، هیچ تفاوتی در پاسخ‌های HBeAg یا سایر معیارها بین دو گروه (حتی در زیر گروه با HBV-DNA بالا) مشاهده نشد. از طرف دیگر، داروهای ترکیبی که دارای مقاومت متقاطع نیستند (مانند لامی وودین و آدفویر یا تنوفویر) می‌توانند ظهور مقاومت دارویی را کاهش دهند یا حتی احتمالاً آن را به صفر برسانند. در آینده، احتمالاً

(موتاسیون‌های M204I و نه M204V) در پایان ۱ سال اول نسبت به مقاومت به لامی وودین کمتر شایع بود ولی موتاسیون‌های مقاومتی پس از ۲ سال درمان در ۲۲٪ موارد رخ داد. عموماً این دارو به خوبی تحمل می‌شود و با شیوع پایینی با افزایش کراتینیناز و با شیوع بسیار پایین‌تری با نوروپاتی محیطی همراه است. در بیماران با کلیرانس کراتینین مختل دفعات تجویز باید کاهش داده شود. با وجود قدرت عالی تلیبودین، ویژگی مقاومتی کمتر آن، جذابیت دارو را محدود کرده است. تلیبودین هرگز به عنوان خط اول درمان توصیه نشده و به طور گسترده نیز استفاده نمی‌شود.

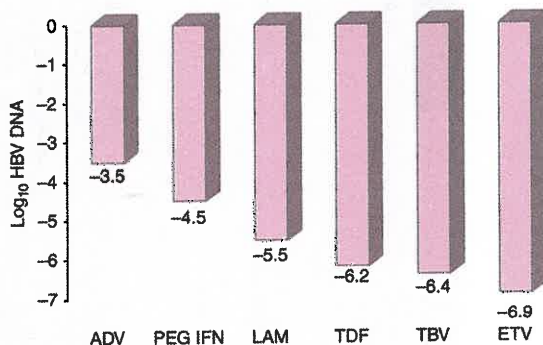
#### Tenofovir

تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات یک آنالوگ نوکلئوتید غیرحلقوی و یک عامل ضد رتروویروسی قوی که در درمان عفونت HIV استفاده می‌شود مشابه آدفویر بوده ولی در سرکوب HBV DNA و نیز القای پاسخ‌های HBeAg قوی‌تر عمل می‌کند. این دارو علیه نوع وحشی و نیز نوع مقاوم به لامی وودین HBV بسیار فعال بوده و نیز در بیمارانی که پاسخ آنها به آدفویر کند و یا محدود است، کارایی دارد. تنوفویر با دوز روزانه ۳۰۰ mg خوراکی به مدت ۴۸ هفته، HBV DNA را در بیماران HBeAg مثبت تا ۶/۲ لگاریتم (به سطوح غیرقابل تشخیص کمتر از ۴۰۰ کپی در میلی‌لیتر در ۷۶٪) و در بیماران HBeAg منفی تا ۴/۶ لگاریتم (به سطوح غیرقابل تشخیص در ۹۳٪) سرکوب نمود. در ۶۸٪ بیماران HBeAg مثبت و در ۷۶٪ بیماران HBeAg منفی، AIT را به حد طبیعی کاهش داد و بافت‌شناسی را در ۷۴٪ بیماران HBeAg مثبت و ۷۲٪ بیماران HBeAg منفی بهبود بخشید. در بیماران HBeAg مثبت، تبدیل سرمی HBeAg در ۲۱٪ در انتهای سال اول درمان و در ۲۷٪ در انتهای سال دوم و ۴۰٪ در انتهای سال پنجم درمان با تنوفویر رخ داد. از بین رفتن HBsAg در ۳٪ در انتهای سال اول و در ۶٪ در انتهای سال دوم و ۸٪ در انتهای سال پنجم درمان اتفاق افتاد. بعد از ۵ سال درمان با تنوفویر، ۸۷٪ بیماران، بهبودی بافت شناختی (شامل کاهش

هپاتیت B، امتریسیتابین (emtricitabine) که یک آنالوگ سیتوزینی فلئوئیدار محسوب شده و ساختمان و کارایی و ویژگی مقاومتی آن بسیار شبیه به لامیوودین می‌باشد، هیچ‌گونه مزیتی نسبت به لامیوودین ندارد. ترکیب امتریسیتابین و تنوفویر برای درمان عفونت HIV به تصویب رسیده و کاندید برای درمان هپاتیت B می‌باشد ولی هنوز نه امتریسیتابین و نه ترکیب آن با لامیوودین برای درمان هپاتیت B به تصویب نرسیده است. چندی داروی ضد ویروسی که امیدهای اولیه را برانگیختند، به خاطر سمیت (مثل Clevudine که با میوپاتی همراه بود) متوقف شدند. به خاطر اینکه داروهای ضد ویروسی مستقیم‌الثر در درمان هپاتیت مزمن B بسیار موفق عمل کردند لذا رویکردهای غیرمرسوم مثل دستکاری ایمونولوژیک (مانند آگونیست گیرنده toll یا ژنتیک (مانند مداخله RNA خاموش کردن ژن، کاهش رونویسی HBV DNA) به نظر قابل رقابت نیستند، مگر این که در دسترسی به بهبودی (تبدیل سرمی HBsAg) در عفونت HBV فراتر از داروهای ضد ویروسی معمول عمل کنند. سرانجام اینکه تأکید اولیه در توسعه درمان ضد ویروسی هپاتیت B بر تک‌دارویی می‌باشد. آیا اینکه رژیم‌های دارویی ترکیبی کارایی اضافه‌تر و یا هم‌زمانی خواهند داشت یا نه، نیاز به اثبات دارد.

### توصیه‌های درمانی

انجمن صاحب دانش و گروه‌های متعددی از پزشکان مجرب، توصیه‌های درمانی را برای بیماران دچار هپاتیت مزمن B منتشر کرده‌اند. قوی‌ترین و به روزترین (و بدون حمایت مالی کارخانه‌های داروسازی) توصیه‌ها مربوط به انجمن مطالعه بیماری‌های کبدی آمریکا (AASLD) و انجمن مطالعه کبد اروپا (EASL) می‌باشد. با این که توصیف‌ها تفاوت‌های اندکی دارند اما در مورد اکثر نقطه نظرات تفاهم وجود دارد (جدول ۴-۳۶۲). هیچ درمانی برای ناقلین غیرفعال «غیرهمانندساز» هپاتیت B (HBeAg) غیرقابل تشخیص همراه با ALT طبیعی و HBV



**شکل ۱-۳۶۲** قدرت نسبی داروهای ضد ویروسی هپاتیت B که توسط میزان کاهش متوسط لگاریتم HBV DNA در هپاتیت B مزمن HBe Ag مثبت منعکس می‌شود. این داده‌ها از گزارش‌های موردی کارآزمایی‌های ثبت شده بزرگ تصادفی شاهددار (Large randomized controlled registration trials) بدست آمده که پایه‌ای برای تصویب این داروها بودند. در بیشتر موارد این داده‌ها، مقایسه مستقیم این داروها را بدست نمی‌دهند. زیرا جمعیت‌های مورد مطالعه، متفاوت بوده و متغیرهای پایه‌ای هر بیمار همیشه یکسان نبوده و حساسیت و طیف دینامیک سنجش HBV DNA در این کارآزمایی‌ها متغیر بوده است. (آدوفویر دیبی‌وکسیل) - ADV - (انتکاویر) ETV - (لامیوودین) - LAM - (اینترفرون  $\alpha$ -2a pegylate) PEG IFN - (تلیوودین) TBV - (تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات) TDF -

پارادایم درمان از رویکرد فعلی تک‌درمانی متوالی<sup>۱</sup> به سمت درمان ترکیبی از همان ابتدا تغییر خواهد یافت؛ البته شاید نه برای همه بیماران، بلکه برای زیر گروهی از بیماران (مثلاً بیمارانی که سطوح بسیار بالای HBV DNA دارند یا بیماران با سرکوب ایمنی). با این وجود طراحی و انجام کارآزمایی‌های بالینی که نشان‌دهنده کارایی بالاتر و ویژگی مقاومتی بهتر درمان ترکیبی نسبت به تک‌درمانی با انتکاویر یا تنوفویر باشد بسیار مورد بحث و پرچالش خواهد بود.

### استراتژی‌ها و داروهای ضد ویروسی جدید

علاوه بر ۷ داروی ضد ویروسی تصویب شده برای

مقایسه درمان با اینترفرون (PEG-IFN)، لامی وودین، آدوفیر، انتکاویر، تلبودین و تنوفویر برای درمان هیانیت B مزمن <sup>۱</sup>						
تتوفویر	تلبودین	انتکاویر	آدوفیر	لامی وودین	اینترفرون PEG <sup>۲</sup>	ویژگی
خوراکی	خوراکی	خوراکی	خوراکی	خوراکی	تزریق زیرجلدی	راه تجویز
≥ ۴۸ هفته	≥ ۵۲ هفته	≥ ۴۸ هفته	≥ ۴۸ هفته	≥ ۵۲ هفته	۴۸-۵۲ هفته	مدت درمان <sup>۳</sup>
تحمل خوب، بیش کراتینین نوصه می‌شود	تحمل خوب	تحمل خوب	تحمل خوب؛ بیش کراتینین نوصه می‌شود	تحمل خوب	تحمل بد	تحمل پذیری
٪۲۱ با ۵ سال مصرف	٪۲۲ با ۲ سال مصرف	٪۲۱ با ۲ سال مصرف با ۶ سال مصرف	٪۱۲ با ۳ سال مصرف <sup>۴</sup>	٪۱۶-۲۱ با ۵ سال مصرف	٪۱۸-۳۰ مصدق ندارد	تبدیل سرمی HBeAg با یک سال مصرف بیش از یک سال مصرف
۶/۲	۶/۴	۶/۹	میانگین ۳/۵-۵	۵/۵	۴/۵	کاهش لگاریتمی HBV-DNA (میانگین نسخه‌ها در میلی‌لیتر)
۴/۶	۵/۲	۵	میانگین ۳/۵-۳/۹	۴/۴-۴/۷	۴/۱	منفی HBeAg مثبت منفی HBeAg
٪۷۶	٪۶۰	٪۶۷ (با ۹۱٪ با ۴ سال مصرف)	٪۱۳-۲۱	٪۳۶-۴۴	٪۱۰-۲۵	منفی شدن HBV-DNA-PCR (کمتر از ۴۰۰-۳۰۰ نسخه در میلی‌لیتر؛ کمتر از ۱۰۰۰ نسخه در میلی‌لیتر برای آدوفویر) در پایان سال اول
٪۹۳	٪۸۸	٪۹۰	٪۴۸-۷۷	٪۶۰-۷۳	٪۶۳	منفی HBeAg
٪۶۸	٪۷۷	٪۶۸	٪۴۸-۶۱	٪۶۱-۷۵	٪۳۹	طبیعی شدن ALT در پایان سال اول
٪۷۶	٪۷۴	٪۷۸	٪۴۸-۷۷	٪۶۲-۷۹	٪۳۴-۳۸	منفی HBeAg مثبت منفی HBeAg

مقایسه درمان با اینترفرون (PEG-IFN)، لامی وودین، آدوفیر، انتکاویر، تلیبودین و تنوفیر برای درمان هیپاتیت B مزمن <sup>۱</sup> (ادامه)									
تتوفیر	تلیبودین	انتکاویر	آدوفیر	لامی وودین	اینترفرون PEG <sup>۲</sup>	ویژگی	جدول ۳-۳۶۲		
٪۳	<٪۱	٪۲	٪۰	≤٪۱	٪۳-۴	منفی شدن HBsAg در سال اول			
٪۸ طی ۵ سال	داده‌ای موجود نیست	٪۶ در سال ششم	٪۵ در سال پنجم	داده‌ای موجود نیست	٪۱۲ پیچ سال	منفی شدن HBsAg در سال > ۱			
							بهبود یافت شناختی (بیشتر از ۲ درجه کاهش در HAI)		
٪۷۴	٪۶۵	٪۷۲	٪۵۳-۶۸	٪۴۹-۶۲	٪۲۸ طی ۶ ماهه	طی یک سال			
٪۷۲	٪۶۷	٪۷۰	٪۶۴	٪۶۱-۶۶	٪۴۸ طی ۶ ماهه	متبعت HBsAg			
٪۰ طی یک سال	تا ٪۵ طی یک سال	≤٪۱ طی یک سال	هیچ طی یک سال	طی ۳۰-۱۵٪	ندارد	بروز مقاومت ویروسی			
٪۰ طی پنج سال	۱ سال	٪۱/۲ طی ۶ سال	٪۲۹ طی ۵ سال	یک سال	٪۷۰ طی ۵ سال				
							دسته‌بندی بارداری		
B	B	C	C	C <sup>۶</sup>	C	هزینه به دلار آمریکا طی یک سال			
حدود ۶۰۰۰ دلار	حدود ۶۰۰۰ دلار	حدود ۸۷۰۰ دلار	حدود ۶۵۰۰ دلار	حدود ۲۵۰۰ دلار	حدود ۱۸۰۰ دلار				

۱) عموماً، این مقایسه‌ها براساس داده‌های درسی جداگانه هر دارو در کارآزمایی‌های بالینی معتبر برای درمان هیپاتیت B مزمن مجوز گرفته شده است، اما جای خود را به اینترفرون PEG (PEG-IFN) سپرده که فواید یک بار تجویز شده و مؤثرتر با احتیاط تفسیر نمود.

۲) هر چند اینترفرون استاندارد هیچ مزیتی بر PEG-IFN ندارد.

۳) منظور مدت درمان در کارآزمایی‌های اثربخشی بالینی است؛ این مدت در مصارف بالینی واقعی ممکن است فرق کند.

۴) به دلیل خطای تصادفی سازی توسط رایانه که موجب انتساب غلط دارو در مقایسه با دارونما در سال دوم درمان می‌شود، میزان تبدیل سرمی HBeAg پس از سال اول را طبق فرمول کاپلان-مایر تخمین می‌زنند؛ این تخمین روی گروه کوچکی از افراد که آدوفیر را به درستی مصرف کرده بودند انجام گرفت.

۵) ٪۷۷ طی یک سال درمان (۴۳٪ طی ۴ سال درمان) در بیماران مقاوم به لامی وودین.

۶) علیرغم نامگذاری کلاس C، لامی وودین در بیماران باردار مبتلا به HIV/AIDS ایمنی خوبی دارد.

۷) حدود ۱۷/۴۰۰ در بیماران مقاوم به لامی وودین.

توجه: ALT، آلانین آمینوترانسفراز، HAI، شاخص فعالیت یافت شناختی، HBsAg، B، هیپاتیت B، HBV، ویروس هیپاتیت B، NA، کاربیدی نیست، Rx، درمان، IFN، اینترفرون، peggylated، PCR، واکنش زنجیری پلیمراز.

DNA کمتر یا مساوی  $10^3$  IU در میلی لیتر که در اندازه گیری های پی در پی و در طی زمان به اثبات رسیده باشد) توصیه نمی شود یا وجود ندارد. در بیماران دارای سطح قابل تشخیص HBeAg و HBV DNA بیش از  $10^4$  IU/mL توصیه درمانی AASLD برای کسانی است که ALT بیشتر از ۲ برابر محدوده بالای طبیعی داشته باشند (توصیه EASL در بیماران HBeAg مثبت، درمان افرادی است که HBVDNA بیش از  $10^3$  IU/mL و سطح ALT بالای محدوده نرمال داشته باشند). در مورد بیماران HBeAg مثبت و سطح ALT کمتر یا مساوی ۲ برابر محدوده بالایی طبیعی که پاسخ های پایدار در آنها غیرمحمول بوده و نیاز به چند سال درمان خواهند داشت، در حال حاضر درمانی توصیه نمی شود. این الگو در دهه های اول زندگی در بین بیماران آسیایی عفونی شده به هنگام تولد شایع است. حتی در این گروه درمان برای افراد با سن بیشتر از ۴۰ سال، سطح ALT به طور پایدار در محدوده انتهای بالای دو برابر نرمال، و / یا سابقه فامیلی کارسینوم هپاتوسلولار و مخصوصاً اگر بیوپسی کبد نشان دهنده فعالیت نکروز الیهایی متوسط یا شدید یا فیبروز باشد در نظر گرفته می شود. در این گروه وقتی که سرانجام ALT در طول زندگی بالا می رود، درمان ضد ویروسی باید شروع شود. در مورد بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن HBeAg منفی ALT بیشتر از دو برابر محدوده فوقانی نرمال (برطبق EASL) و HBVDNA بیشتر از  $10^3$  IU/mL (بیشتر از  $10^4$  IU/mL) درمان ضد ویروسی توصیه می شود. اگر HBVDNA بیشتر از  $10^3$  IU/mL و ALT ۱ تا بیش از ۲ برابر محدوده فوقانی نرمال باشد، بیوپسی کبد را به منظور کمک به تصمیم گیری در درمان در صورتی که آسیب کبدی عمده وجود داشته باشد، باید در نظر گرفت (درمان در این زیرگروه براساس گایدلاین های EASL توصیه می شود، زیرا که ALT بالا می باشد).

در بیماران با سیروز جبران شده از آنجا که اثبات شده درمان ضد ویروسی پیشرفت بالینی را به تأخیر می اندازد، درمان بدون توجه به وضعیت HBeAg و ALT زمانی که HBVDNA بیشتر از  $10^3$  IU/ml (مطابق EASL با هر سطحی از HBVDNA) توصیه

می شود. برای سطح HBVDNA کمتر از  $10^3$  IU/mL ۲۰٪ پایش بدون درمان توصیه می شود مگر اینکه ALT بالا باشد. در بیماران با سیروز جبران نشده درمان بدون توجه به وضعیت سرولوژیک و بیوشیمیایی هر زمان که HBVDNA قابل شناسایی باشد، توصیه می شود. بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده را باید به عنوان نامزدهای دریافت پیوند کبد ارزیابی نمود.

در میان ۷ داروی موجود برای درمان هپاتیت B، PEG IFN جای IFN استاندارد را گرفته است. انتکاویر جای لامی وودین و تنوفویر جای آدفویر را گرفته است. PEG IFN، انتکاویر یا تنوفویر به عنوان درمان خط اول توصیه می شوند (جدول ۳-۳۶۲). PEG IFN نیازمند درمان مدت دار است، پس از یک سال درمان میزان پاسخ HBeAg نسبت به بقیه داروها بیشتر است، و موجب افزایش جهش های ویروس نمی شود. با این حال، این دارو نیازمند تزریق های زیرجلدی است و با عدم راحتی بیمار و عدم تحمل وی و مانیتور کردن دقیق تر بالینی و آزمایشگاهی همراه است. آنالوگ های نوکلئوزیدی خوراکی نیازمند درمان درازمدت در بیشتر بیماران می باشد و هنگامی که به تنهایی استفاده شوند، لامی وودین و تلبیودین وقوع جهش های ویروسی را تسریع کرده که این میزان با آدفویر بسیار کمتر (مگر در بیماران مقاوم به لامی وودین) و در مورد انتکاویر و تنوفویر به طور کلی نادر است. این داروهای خوراکی نیازی به تزریق یا مانیتور کردن آزمایشگاهی پر زحمت ندارند، خیلی خوب تحمل می شوند، در ۹۰-۵۰٪ بیماران بافت شناسی را بهبود می بخشند، در اکثر موارد HBVDNA را بیش از PEG IFN سرکوب می کنند، و حتی در بیمارانی که به درمان مبتنی بر IFN پاسخ نداده اند، مؤثر می باشند. هرچند با مصرف این داروهای خوراکی، احتمال مشاهده پاسخ HBeAg در طی سال اول درمان در مقایسه با PEG IFN کمتر است، اما درمان با آنها معمولاً بیش از یک سال طول می کشد، و در انتهای سال دوم، پاسخ HBeAg (و حتی پاسخ HBsAg) شیوعی قابل مقایسه با استفاده از PEG IFN در پایان سال اول دارد و عوارض جانبی

PEG IFN مشاهده نمی‌شود (جدول ۵-۳۶۲). اگرچه آدفویر و تنوفویر داروی بی‌خطری هستند، ولی باید سطح کراتینین پایش شود. بررسی‌های زیاد در مورد مصرف لامی‌وودین در خلال حاملگی (به مطالب بالا مراجعه کنید)، موردی از تراتژن بودن این دارو را نشان نداده است. به نظر نمی‌رسد اینترفرون موجب آنومالی‌های مادرزادی شود ولی اینترفرون‌ها ویژگی ضد تکثیر سلولی داشته و نباید در طول دوران بارداری استفاده شوند. مصرف آدفویر در زمان حاملگی، با نقائص زمان تولد همراهی ندارد ولی ممکن است خطر سقط خودبه‌خودی افزایش پیدا کند. داده‌ای مربوط به بی‌خطری انتکاویر در زمان حاملگی انتشار نیافته است. اطلاعات کافی در حیوان و اطلاعات محدود در انسان پیشنهاد می‌کنند که تلبیودین و تنوفویر را می‌توان با اطمینان در طول دوران بارداری به کار برد. به طور کلی، به جز احتمالاً لامی‌وودین، و تا زمان انتشار داده‌های اضافی، نباید داروهای ضدویروسی دیگر مربوط به هپاتیت B در زمان حاملگی استفاده شوند و یا مصرف آن‌ها باید با احتیاط فوق‌العاده‌ای همراه باشد.

همان طور که در بالا گفته شد، بعضی پزشکان ترجیح می‌دهند با PEG IFN شروع کنند، در حالی که پزشکان و بیماران دیگر داروهای خوراکی را به عنوان داروهای خط اول ارجح می‌دانند. در بیماران با سیروز جبران نشده، پیدایش مقاومت می‌تواند منجر به بدتر شدن وضعیت و کاهش تأثیر درمان ضدویروسی شود. بنابراین، در این زیرگروه از بیماران، آستانهٔ اتکا به درمان با نمای مقاومت بسیار مطلوب (مانند انتکاویر، تنوفویر) یا درمان ترکیبی پایین است. PEG IFN نباید در بیماران با سیروز جبران شده یا جبران نشده استفاده گردد.

در بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن مرحله پایانی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، عفونت مجدد کبد جدید در غیاب درمان ضدویروسی تقریباً همیشه اتفاق می‌افتد. اکثر بیماران، به ناقلین با میزان بالای ویرمی و آسیب حداقل کبد تبدیل می‌شوند؛ بیش از این که درمان ضدویروسی موجود باشد، نسبت غیرقابل پیش‌بینی از این افراد دچار آسیب کبدی

شدید مرتبط با هپاتیت B، گاهی هپاتیت شبه برق‌آسا، و گاهی فعال شدن مجدد سریع هپاتیت مزمن شدید اولیه می‌شوند (فصل ۳۶۰). ولی در حال حاضر، پیش‌گیری از عود هپاتیت B پس از پیوند کبد به طور قطعی از طریق ترکیب کردن ایمونوگلوبولین هپاتیت B با یکی از آنالوگ‌های خوراکی نوکلئوزیدی یا نوکلئوتیدی به دست می‌آید (فصل ۳۶۸). اطلاعات مقدماتی نشان دهندهٔ این است که داروهای خوراکی جدیدتر، قوی‌تر و با مقاومت کمتر می‌توانند به جای ایمونوگلوبولین هپاتیت B به منظور درمان بعد از پیوند استفاده شوند.

بیماران دارای عفونت همزمان HBV و HIV، می‌توانند دچار بیماری کبدی پیشروندهٔ مرتبط با HBV و گاهی، بدتر شدن سیر هپاتیت B ثانویه به بازسازی ایمنونولوژیک متعاقب درمان ضدترتروویروسی بسیار مؤثر شوند. لامی‌وودین هیچگاه نباید به عنوان تک درمانی در بیماران دارای عفونت HBV و HIV استفاده شود زیرا سریعاً در هر دو ویروس مقاومت ایجاد می‌شود. آدفویر به طور موفقیت‌آمیزی در درمان هپاتیت B مزمن در بیماران دارای عفونت همزمان HBV و HIV مورد استفاده قرار گرفته است ولی دیگر به عنوان داروی خط اول برای HBV در نظر گرفته نمی‌شود. انتکاویر فعالیت کمی بر علیه HIV داشته و می‌تواند باعث ایجاد مقاومت شده و لذا نباید در عفونت هم‌زمان HIV-HBV استفاده شود. تنوفویر و ترکیب تنوفویر و اتریتینابین<sup>۱</sup> در یک قرص، داروهای مورد تأیید برای درمان HIV هستند و انتخاب‌های بسیار مناسبی در درمان عفونت HBV در بیماران دارای عفونت همزمان HBV و HIV می‌باشند. عموماً حتی برای بیماران دارای عفونت همزمان HBV-HIV که واجد معیارهای لازم برای درمان عفونت HIV نیستند، درمان برای هم عفونت HBV و هم عفونت HIV توصیه می‌شود.

در بیماران دچار هپاتیت مزمن B که برای درمان بدخیمی‌ها تحت شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک قرار می‌گیرند، یا بیمارانی که تحت درمان با داروهای سرکوبگر ایمنی، ضد سیتوکین یا ضد TNF (فاکتور

بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن B به اضافه D ایجاد می‌شوند، و بیماری ممکن است چندین سال بعد از بروز عفونت، سیر بطئی پیدا کند. یکی از ویژگی‌های سرولوژیک متمایزکننده هپاتیت D مزمن، وجود آنتی‌بادی‌های علیه میکروزوم‌های کبد و کلیه (آنتی-LKM) در گردش خون می‌باشد؛ البته، آنتی-LKM در هپاتیت D، آنتی-LKM3 نامیده می‌شود (این آنتی‌بادی، علیه یوریدین دی‌فسفات گلوکونوزیل ترانسفراز تولید می‌شود) و متمایز از آنتی-LKM1 مشاهده شده در مبتلایان به هپاتیت خودایمن و زیرمجموعه‌ای از مبتلایان به هپاتیت C مزمن می‌باشد (قسمت بعدی را ببینید). **خصوصیات بالینی و آزمایشگاهی عفونت هپاتیت مزمن D، به طور خلاصه در فصل ۳۶۰ ذکر شده‌اند.**

### درمان هپاتیت D مزمن

درمان به خوبی مشخص نشده است. گلوکوکورتیکوئیدها مؤثر نبوده و به کار نمی‌روند. آزمایش‌های تجربی مقدماتی با اینترفرون  $\alpha$  حاکی از آن بودند که مقادیر متعارف و مدت زمان متعارف درمان، سطح HDV RNA و فعالیت آمینوترانسفراز را در خلال درمان، صرفاً به‌طور گذرا کاهش می‌دهند اما هیچ تأثیری بر سیر طبیعی این بیماری ندارند. از طرف دیگر، اینترفرون  $\alpha$  با دوز بالا (۹ میلیون واحد سه بار در هفته) به مدت ۱۲ ماه ممکن است در بالغ بر ۵۰ درصد از بیماران با از بین رفتن ماندگار همانندسازی HDV و بهبود بالینی مرتبط باشد، به علاوه، مشاهده شده تأثیر مثبت درمان برای ۱۵ سال باقی می‌ماند و با کاهش میزان (درجه) نکروز و التهاب کبدی، برگشت فیبروز پیشرفته (بهبود شدن مرحله) و منفی شدن HDV RNA در بعضی بیماران همراه است. یک رویکرد پیشنهادی در درمان، استفاده طولانی‌مدت از مقادیر بالای اینترفرون (به مدت حداقل یک سال) و در موارد پاسخ به درمان، ادامه آن تا منفی شدن HDV RNA و HBsAg می‌باشد. نشان داده شده که PEG IFN در درمان هپاتیت D مزمن مؤثر است (به‌عنوان مثال، بعد از ۴۸ هفته درمان،

نکروز تومور) قرار می‌گیرند، تکثیر HBV و بروز ویروس در غشاهای سلول‌های کبدی در زمان شیمی‌درمانی (که با سرکوب ایمنی سلولی همراه است)، افزایش می‌یابد. پس از خاتمه شیمی‌درمانی، این بیماران در معرض خطر فعال شدن مجدد هپاتیت B هستند که غالباً شدید و گاهی مرگبار است. این فعال شدن مجدد، نشانه عملکرد سلول‌های T سیتولیتیک علیه عضو هدف (که بروز HBV در آن بالاست) می‌باشد. اثبات شده درمان انحصاری با لامی‌وودین پیش از شروع شیمی‌درمانی، خطر فعال شدن مجدد ویروس را پایین می‌آورد. داروهای ضدویروسی جدید و نیرومندتر در پیشگیری از باز فعالی هپاتیت B بهتر عمل می‌کنند و خطر مقاومت ضدویروسی در آن‌ها پایین‌تر است. مدت بهینه درمان ضدویروسی پس از اتمام شیمی‌درمانی مشخص نیست، ولی رویکرد پیشنهاد شده ۶ ماه برای حاملین غیرفعال هپاتیت B و مدت طولانی‌تر برای بیمارانی است که  $2 \times 10^3$  IU/ml  $>$  HBV DNA پایه، دارند مگر اینکه معیارهای استاندارد بالینی توقف درمان وجود داشته باشد (جدول ۴-۳۶۲).

### هپاتیت مزمن D (هپاتیت دلتا)

هپاتیت D مزمن ممکن است به دنبال عفونت همزمان حاد با HBV رخ دهد اما میزان آن از میزان ازمان هپاتیت B حاد بالاتر نیست. یعنی، هر چند عفونت همزمان HDV می‌تواند شدت هپاتیت B حاد را افزایش دهد، اما HDV احتمال پیشروی به سوی هپاتیت B مزمن را افزایش نمی‌دهد. با این وجود، هنگامی که عفونت سوار شده HDV در فردی که قبلاً دچار عفونت مزمن با HBV شده است رخ می‌دهد، بروز عفونت درازمدت HDV امری عادی بوده و بدتر شدن بیماری کبدی، پیامد مورد انتظار آن می‌باشد. به جز از لحاظ شدت، ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی هپاتیت B مزمن به علاوه هپاتیت D مزمن، مشابه ویژگی‌هایی است که در هپاتیت B مزمن تنها دیده می‌شوند. قاعده بر بروز هپاتیت مزمن نسبتاً شدید پیش‌رونده، با یا بدون سیروز، می‌باشد، و هپاتیت مزمن خفیف یک استثنا است. گاهی هپاتیت خفیف، یا حتی بندرت حالت حامل غیرفعال در

جدول ۴-۳۶۲ توصیه‌های درمانی مربوط به هپاتیت مزمن B<sup>a</sup>

وضعیت	بالینی	HBVDNA (IU/mL)	ALT	توصیه
HBeAg				
HBeAg مثبت	b	$> 2 \times 10^4$	$\leq 2 \times \text{ULN}^d$	درمان نمی‌خواهد. مانیتور، در بیماران $> 40$ سال با سابقهٔ فامیلی از کارسینوم هپاتوسلولار و یا ALT به طور مداوم در محدودهٔ فوقانی دو برابر طبیعی باشد، بیوپسی کبد ممکن است در تصمیم‌گیری درمان کمک کند.
هپاتیت مزمن		$> 2 \times 10^4$	$> 2 \times \text{ULN}^d$	درمان کنید <sup>e</sup>
سیروز جبران‌شده		$> 2 \times 10^3$	$< \text{ULN}$ یا $>$	درمان <sup>e</sup> با داروهای خوراکی و نه PEG IFN
سیروز جبران‌نشده		$< 2 \times 10^3$	$> \text{ULN}$	درمان را مدنظر قرار دهید <sup>f</sup>
		قابل شناسایی	$< \text{ULN}$ یا $>$	درمان <sup>e</sup> با داروهای خوراکی <sup>g</sup> و نه PEG IFN. ارجاع جهت پیوند کبد
		غیرقابل شناسایی	$> \text{ULN}$ یا $<$	تحت نظر، ارجاع جهت پیوند کبد
HBeAg منفی	b	$\leq 2 \times 10^3$	$\leq \text{ULN}$	ناقل غیرفعال، درمان ضروری نیست
هپاتیت مزمن		$> 10^3$	$2 \times \text{ULN}^d$ تا $>$	بیوپسی کبد را مدنظر قرار دهید، در صورتی که بیوپسی التهاب متوسط تا شدید یا فیبروز را نشان دهد، درمان کنید <sup>h</sup>
هپاتیت مزمن		$> 10^4$	$> 2 \times \text{ULN}^d$	درمان کنید <sup>h</sup>
سیروز جبران‌شده		$> 2 \times 10^3$	$< \text{ULN}$ یا $>$	درمان با داروهای خوراکی و نه PEG IFN <sup>e</sup>
سیروز جبران‌نشده		$< 2 \times 10^3$	$> \text{ULN}$	درمان را مدنظر قرار دهید <sup>f</sup>
		قابل شناسایی	$< \text{ULN}$ یا $>$	درمان <sup>e</sup> با داروهای خوراکی <sup>g</sup> و نه PEG IFN. ارجاع جهت پیوند کبد
		غیرقابل شناسایی	$> \text{ULN}$ یا $<$	تحت نظر، ارجاع جهت پیوند کبد

a. براساس راهکارهای عملی انجمن آمریکایی مطالعه بیماری‌های کبد (AASID)، بجز مواردی که در پاورقی اشاره شده، در بقیه موارد این راهکارها مشابه راهکارهای انجمن اروپایی مطالعه کبد (EASL) می‌باشد.

b. بیماری کبدی تمایل دارد از لحاظ بالینی خفیف یا غیرفعال باشد. بیشتر این بیماران مورد بیوپسی کبد قرار نمی‌گیرند.

c. این الگو در دههٔ اول زندگی در بیماران آسیایی که به هنگام تولد آلوده می‌شوند، شایع است.

d. برطبق راهکارهای EASL وقتی که  $\text{HBV DNA} > 2 \times 10^3 \text{ IU/mL}$  و  $\text{ALT} > \text{ULN}$  باشد، درمان کنید.

e. یکی از داروهای خوراکی قوی با الگوی مقاومتی پایین (انتکاویر یا تنوفویر) یا PEG IFN را می‌توان به عنوان درمان خط اول مورد استفاده قرار داد (متن را ببینید). این داروهای خوراکی ولی نه PEG IFN را باید برای بیماران دچار سرکوب ایمنی، کسانی که مقاوم به اینترفرون بوده و یا تحمل نکرده‌اند، بکار برد. PEG IFN هفتگی از طریق تزریق زیرجلدی به مدت ۱ سال استفاده می‌شود. داروهای خوراکی روزانه و برای حداقل ۱ سال مصرف شده و به طور نامحدود یا حداقل ۶ ماه پس از تبدیل سرمی HBeAg مصرف می‌شوند.

f. برطبق راهکارهای EASL بیماران با سیروز جبران‌شده و هر سطحی از HBV DNA قابل شناسایی حتی با ALT طبیعی، نامزد درمان هستند. بیشتر مراجع به طور نامحدود درمان می‌کنند حتی پس از تبدیل سرمی HBeAg در فرد HBeAg مثبت.

g. به خاطر ایجاد مقاومت که می‌تواند منجر به از دست رفتن خاصیت ضد ویروسی و بدتر شدن وضعیت سیروز جبران‌شده شود، لذا یک رژیم با الگوی مقاومتی پایین مثل انتکاویر یا تنوفویر به صورت تک‌دارویی و یا ترکیب داروهای مستعد به ایجاد مقاومت مثل لامی‌ودین (یا تلپویدین) به اضافهٔ آدفویر توصیه می‌شود، درمان باید زودهنگام آغاز شود.

h. به خاطر اینکه تبدیل سرمی HBeAg مدنظر نیست لذا هدف درمان سرکوب HBV DNA و نگهداشتن ALT در حد طبیعی است. PEG IFN از طریق تزریق زیرجلدی هفتگی به مدت ۱ سال تجویز می‌شود. در مورد تعریف دورهٔ ۶ ماههٔ پس از درمان برای ارزیابی پاسخ پایدار (SVR) باید احتیاط نمود زیرا اکثر این پاسخ‌ها پس از انقضای این مدت از بین می‌روند. داروهای خوراکی انتکاویر یا تنوفویر روزانه و معمولاً به مدت نامحدود تجویز می‌شود و یا خیلی به ندرت تا زمانی که پاسخ‌های ویروس‌شناسی و بیوشیمیایی توأم با تبدیل سرمی HBeAg رخ می‌دهد.

i. برای بیماران مسن‌تر یا مبتلا به فیبروز پیشرفته، کاهش سطح آستانه HBV DNA به  $2 \times 10^3 \text{ IU/mL}$  را مدنظر قرار دهید.

**اختصاراً:** AASID انجمن آمریکایی مطالعه بیماری‌های کبد - ALT آلانین آمینوترانستراز - EASL انجمن اروپایی مطالعه کبد - HBeAg آنتی‌ژن هپاتیت B - HBsAg آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B - HBV ویروس هپاتیت B - PEG IFN اینترفرون pegylated - UIN محدودهٔ فوقانی طبیعی.

جدول ۵-۳۶۲ مقایسه اینترفرون pegylated با آنالوگ‌های نوکلئوزیدی جهت درمان هپاتیت B مزمن		
PEG IFN	آنالوگ‌های نوکلئوزیدی	
تجویز	خوراکی روزانه	
تحمل پذیری	به خوبی تحمل نمی‌شود پایش شدید لازم است	
طول مدت درمان	۴۸ هفته کامل	
حداکثر متوسط سرکوب HBV DNA	۴/۵ لگاریتم	
تأثیر در میزان بالای HBV ( $\geq 10^9$ IU/mL)	خیر	
DNA	تبدیل سرمی HBeAg	
در طول ۱ سال از درمان	حدود ۳۰٪	
در طول بیشتر از ۱ سال درمان	عملی نیست	
سرکوب HBV DNA پس از درمان موارد	۱۷٪ طرف ۵ سال	
HBeAg منفی	از دست رفتن HBsAg	
در طول ۱ سال درمان	۳-۴٪	
در طول بیشتر از ۱ سال درمان	عملی نیست	
پس از ۱ سال درمان موارد HBeAg منفی	۱۲٪ طرف ۵ سال	
مقاومت ضد ویروسی	ندارد	
استفاده در سبروز، پیوند و موارد سرکوب ایمنی	خیر	
هزینه ۱ سال درمان	++++	

آسیب کبدی محدود خواهد بود. در واقع، پیامد پیوند برای هپاتیت D مزمن، بهتر از پیامد پیوند در هپاتیت B مزمن است. در این بیماران ترکیب ایمونوگلوبولین هپاتیت B و آنالوگ‌های نوکلئوزیدی خوراکی برای هپاتیت B اندیکاسیون دارد (فصل ۳۶۸).

### هپاتیت C مزمن

صرف نظر از شیوهٔ اپیدمیولوژیک کسب عفونت ویروس هپاتیت C (HCV)، هپاتیت مزمن در ۵۰ تا ۷۰ درصد از موارد به دنبال هپاتیت C حاد رخ می‌دهد. حتی در کسانی که

همراه با HDV RNA غیر قابل تشخیص، پایدار ماندن برای حداقل ۲۴ هفته بعد از درمان در یک چهارم بیماران) و احتمالاً جایگزین اینترفرون استاندارد خواهد شد. هیچ یک از داروهای ضد ویروسی آنالوگ نوکلئوزیدی که در درمان هپاتیت B مؤثرند، در درمان هپاتیت D مؤثر نیستند. در بیمارانی که دچار بیماری کبدی مرحله پایانی ثانویه به هپاتیت D مزمن می‌باشند، پیوند کبد مؤثر بوده است. اگر هپاتیت D در کبد جدید بدون بروز هپاتیت B عود نماید (تابلوی سرولوژیکی که در اشخاص واجد کفایت ایمنی، غیر عادی بوده، اما در بیماران پیوندی شایع است)،

دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ رخ داده‌اند و چند دهه بعد تظاهرات بالینی آنها آشکار شده است.

تقریباً یک سوم بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن، سطح آمینوترانسفراز طبیعی یا نزدیک به طبیعی دارند، هرچند بین یک سوم تا نیمی از آنها در نمونه‌برداری کبدی دچار هپاتیت مزمن می‌باشند، اما در بیشتر موارد درجه آسیب کبدی و مرحله فیروز در اکثر موارد، خفیف است. در برخی موارد، آسیب کبدی شدیدتری گزارش شده است. حتی سیروز که به ندرت دیده می‌شود، بیشتر احتمال دارد که در زمینه فعالیت بافتی پیشین ایجاد گردد. در بین بیمارانی که سطح فعالیت آمینوترانسفراز آنها بعد از ۵ تا ۱۰ سال همچنان طبیعی است، پیشرفت بافت‌شناختی نادر است، اما تقریباً یک چهارم بیمارانی که آمینوترانسفراز طبیعی دارند، دچار افزایش آمینوترانسفراز در سالهای بعد شده و وقتی سطوح غیرطبیعی فعالیت بیوشیمیایی آنها از سر گرفته می‌شود، ممکن است دچار آسیب پیشرونده بافتی هم بشوند. بنابراین، پایش بالینی مستمر ضرورت دارد، حتی اگر سطح آمینوترانسفراز بیمار طبیعی باشد.

علیرغم این میزان چشمگیر از پیشروی هپاتیت C مزمن، و علیرغم این واقعیت که نارسایی کبدی می‌تواند ناشی از هپاتیت C مزمن مرحله پایانی باشد، پیش‌آگهی درازمدت برای هپاتیت C مزمن در اکثر بیماران نسبتاً خوش‌خیم است. ثابت شده‌است که مرگ‌ومیر ظرف مدت ۱۰ تا ۲۰ سال در میان مبتلایان به هپاتیت C مزمن مرتبط با انتقال خون، فرقی با مرگ‌ومیر گروه دیگر افراد دریافت‌کننده خون که مبتلا به هپاتیت C نشده‌اند، ندارد. هر چند در گروه مبتلا به هپاتیت، محتمل‌تر است که مرگ، ناشی از نارسایی کبد باشد، و هر چند عدم جبران کبدی ممکن است طی یک سیر ده‌ساله در حدوداً ۱۵ درصد از این قبیل بیماران دیده شود، اما اکثر (حدوداً ۶۰ درصد) بیماران بدون علامت و به‌خوبی جبران‌شده، بدون هرگونه پیامد بالینی مربوط به بیماری مزمن کبدی، باقی می‌مانند. پس روی هم رفته، پیشروی هپاتیت C مزمن - اگر اصلاً پیشروی بکند - در اکثر قریب به اتفاق بیماران معمولاً بسیار آهسته و بی‌سروصداست، در حالی که در حدوداً یک چهارم از موارد، هپاتیت C مزمن در نهایت به سیروز مرحله پایانی پیشروی خواهد کرد. درحقیقت، به دلیل شیوع بالای هپاتیت C و از آنجا که درصدی از بیماران در نهایت به سمت بیماری مرحله

پس از هپاتیت C حاد، سطح آمینوترانسفراز آنها به‌حد طبیعی برمی‌گردد، عفونت مزمن شایع است و در مجموع، تا ۸۵٪ موارد، پس از هپاتیت C حاد، دچار عفونت مزمن HCV می‌شوند. تاکنون سرنخ‌هایی برای توضیح تفاوت‌های میزان در ارتباط با عفونت مزمن به دست آمده است. این سرنخ‌ها مربوط به تنوع در SNP (پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد) بر روی کروموزوم ۱۹ (IL28B) که اینترفرون  $\alpha 3$  را رمزدهی می‌کند، می‌باشد. این تنوع باعث افتراق بین افراد پاسخ‌دهنده و غیرپاسخ‌دهنده به درمان ضد ویروسی می‌شود (ادامه مطلب را ببینید). همین امر در مورد پاکسازی خودبخودی پس از عفونت حاد صادق است یعنی ۵۳٪ در مورد ژنوتیپ C/C، ۳۰٪ در مورد ژنوتیپ C/T و فقط ۲۳٪ در مورد ژنوتیپ T/T. هنگامی که هاپلو تایپ IL28B در ترکیب با هاپلو تایپ G/G یک SNP نزدیک HLA نوع II  $DBQ1*03:01$  وجود داشته باشد، همراهی با پاکسازی HCV بعد از عفونت حاد محکم‌تر است.

تقریباً در ۲۰٪ تا ۲۵٪ مبتلایان به هپاتیت مزمن C مرتبط با انتقال خون که به مدت ۲۰ سال پیگیری شده‌اند، پیشروی به سیروز دیده می‌شود. حتی در مورد بیمارانی که هپاتیت مزمن نسبتاً خفیف از نظر بالینی دارند (شامل کسانی که بدون علامت‌اند)، بیمارانی که تنها افزایش مختصری در فعالیت آمینوترانسفراز دارند، و کسانی که در نمونه‌برداری از کبد دچار هپاتیت مزمن خفیف می‌باشند نیز قضیه از همین قرار است. حتی در کارآزمایی‌های تحقیقاتی بالینی برای گروه‌های آماری متشکل از بیماران به خوبی جبران شده‌ای که مبتلا به هپاتیت C مزمن می‌باشند (بدون هرگونه عارضه مربوط به بیماری مزمن کبدی و با کارکرد تولیدی کبدی طبیعی)، میزان شیوع سیروز ممکن است بالغ بر ۵۰ درصد باشد. اکثر موارد هپاتیت C در بیماران بدون علامتی تشخیص داده می‌شوند که هیچ سابقه‌ای از هپاتیت C حاد ندارند، مثلاً، کسانی که در حین مبادرت به اهدای خون یا آزمایش‌های مربوط به بیمه عمر کشف می‌شوند و یا در نتیجه آزمون‌های غربالگری روزمره آزمایشگاهی شناسایی می‌گردند. منشأ عفونت HCV در بیشتر این موارد مشخص نمی‌شود، هر چند در درصد قابل توجهی از بیماران می‌توان یک تماس پوستی فراموش شده (مانند تزریق وریدی مواد مخدر) در گذشته دور را بر ملا ساخت. تماس پوستی، احتمالاً مسؤول اکثر موارد ابتلا به عفونت است. بیشتر این عفونت‌ها، در

**فصل ۱۱۱)** همراهی دارد. بروز سالانه HCC در بیماران سیروتیک ثانویه به هپاتیت C، ۴-۱ درصد است. HCC عمدتاً در بیمارانی رخ می‌دهد که برای مدت ۳۰ سال یا بیشتر مبتلا به عفونت HCV بوده‌اند.

احتمالاً بهترین شاخص پیش‌آگهی در هپاتیت C مزمن، بافت‌شناسی کبد است. سرعت پیشرفت فیروز کبدی ممکن است کند، متوسط، و یا شدید باشد. بیماران دارای نکرز و التهاب خفیف، همچنین موارد با فیروز محدود، دارای بهترین پیش‌آگهی با پیشرفت محدود به سمت سیروز می‌باشند. در مقابل، در میان بیماران دارای فعالیت نکرز - التهاب متوسط تا شدید یا فیروز، شامل فیروز پل‌زننده یا جداری، طی دوره‌ای ۱۰ تا ۲۰ ساله، پیشرفت به سمت سیروز، بسیار محتمل‌تر است. سرعت پیشرفت فیروز ممکن است توسط این فاکتورها تسریع شود: عفونت HIV هم‌زمان، سایر علل بیماری کبدی، مصرف زیاده از حد الکل، و استئاتوز کبدی. در میان بیماران مبتلا به سیروز جبران‌شده مرتبط با هپاتیت C، میزان بقای ۱۰ ساله، نزدیک به ۸۰٪ می‌باشد؛ میزان مرگ‌ومیر سالیانه ۶-۲٪ می‌باشد، میزان عدم جبران، سالیانه ۵-۴٪ است و همانطور که پیش از این گفته شد، کارسینوم سلول کبدی به میزان ۱ تا ۴ درصد در سال رخ می‌دهد (**بحث پیرامون بیماری‌زایی آسیب کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C در فصل ۳۶۰ آمده است**).

ویژگی‌های بالینی هپاتیت C مزمن مشابه ویژگی‌هایی است که پیشتر برای هپاتیت B مزمن شرح داده شد: عموماً، خستگی شایع‌ترین نشانه است و زردی به ندرت دیده می‌شود. به استثنای کرایوگلوبولینمی اساسی مختلط که در ارتباط با واسکولیت پوستی است و گلوومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو و نیز اختلالات لنفوپرولیفراتیو مثل لنفوم سلول B و گاموپاتی تک‌دودمانی غیرقابل توجیه (**فصل ۳۶۰**)، عوارض برون‌کبدی هپاتیت C مزمن که با میانجی‌گری مجموعه‌های ایمنی رخ می‌دهند، کمتر از آنچه در هپاتیت B مزمن دیده می‌شود، شایع‌اند. این امر، علیرغم این واقعیت دیده می‌شود که سنجش‌های فعالیت شبه مجموعه ایمنی، اغلب در مبتلایان به هپاتیت C مزمن، مثبت می‌باشند. به علاوه، هپاتیت C مزمن با بروز عوارض برون‌کبدی که ربطی به آسیب ناشی از مجموعه‌های ایمنی ندارند، مرتبط بوده است. این عوارض عبارت‌اند از: سندرم شوگرن، لیکن پلان، و

پایانی کبدی پیش می‌روند، هپاتیت C شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد است (**فصل ۳۶۸**). در ایالات متحده، هپاتیت C، ۴۰٪ از کل موارد بیماری کبدی مزمن را تشکیل می‌دهد و در سال ۲۰۰۷، مرگ و میر ناشی از هپاتیت C از HIV/AIDS برتری یافت. علاوه بر این، از آنجا که شیوع عفونت HCV در افراد متولد دوره "افزایش جمعیت" بین سال‌های ۱۹۴۵ تا ۱۹۶۵، بسیار بالاتر است، سه چهارم مرگ و میر در ارتباط با هپاتیت C در این افراد رخ می‌دهد. پیامدهای شدیدتری که در پیگیری بیماران گزارش شده از مراکز مراقبتی درجه سوم دیده می‌شود (پیشروی ۲۰ ساله در ۲۰٪ موارد)، نسبت به سیر خوش‌خیم‌تری که در پیگیری بیماران مبتلا به هپاتیت حاد مرتبط با مصرف فرآورده‌های خونی یا موارد یافت شده در جامعه مشاهده می‌شود (پیشروی ۲۰ ساله تنها در ۷-۴٪ موارد)، را می‌توان به سوگیری ناشی از ارجاع گروه خاصی از بیماران، نسبت داد. با این حال، محدوده وسیع گزارش شده در پیشرفت به سمت سیروز (۲٪ طی پیگیری ۱۷ ساله در جمعیتی از زنان مبتلا به عفونت هپاتیت C ناشی از مصرف ایمنوگلوبولین آنتی-D آلوده، تا ۲۰٪ طی پیگیری ۱۱ سال یا کمتر در افرادی که ایمنوگلوبولین داخل وریدی آلوده، دریافت کرده بودند)، هنوز بدون توجیه باقی‌مانده است.

پیشرفت بیماری کبدی در بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن در بیماران مسن، با عفونت طولانی‌مدت، دارای درجه و مرحله بافت‌شناختی پیشرفته‌تر، با تنوع پیچیده‌تر شبه‌گونه‌ای، و افزایش میزان آهن کبد، اختلالات کبدی همراه (بیماری الکلی کبد، هپاتیت مزمن B، هموکروماتوز، کمبود آلفا-۱ آنتی‌تریپسین و استئاتوهپاتیت)، عفونت HIV و چاقی محتمل‌تر می‌باشد. با این حال، در بین این متغیرها، به نظر می‌رسد مدت عفونت کبدی مهم‌ترین عامل باشد و بسیاری از سایر عوامل، احتمالاً تا حدودی مدت بیماری را منعکس می‌سازند (مثلاً تنوع شبه‌گونه‌ای، تجمع آهن در کبد). هیچ یک از دیگر مشخصات اپیدمیولوژیک یا بالینی هپاتیت C مزمن (مانند شدت هپاتیت حاد، سطح آمینوترانسفرازها، سطح HCV RNA، وجود یا فقدان زردی در زمان هپاتیت حاد) پیشگویی‌کننده فرجام نهایی بیماری نیستند. علیرغم ماهیت نسبتاً خوش‌خیم هپاتیت مزمن C با گذشت زمان در بسیاری از بیماران، سیروز متعاقب هپاتیت مزمن C با ایجاد دیررس HCC (پس از گذشت دهه‌ها؛

با PEG IFN و ریبویرین استفاده شد. در آغاز که اینترفرون  $\alpha$  تأیید شد، به صورت تزریق زیرجلدی ۳ بار در هفته به مدت ۶ ماه تجویز می‌شد اما پاسخ پایدار ویرولوژیک SVR (شکل ۲-۳۶۲) (کاهش HCV-RNA به سطوح غیرقابل شناسایی در تست PCR، که باید شش ماه یا بیشتر پس از تکمیل دوره درمانی آزمایش شود) در کمتر از ۱۰٪ موارد دیده می‌شد. دو برابر کردن دوره درمان (بدون افزایش مقدار دارو یا تغییر فرآورده‌های اینترفرون) میزان پاسخ ویرولوژیک پایدار را به حدود ۲۰٪ افزایش داد و افزودن رژیم ریبویرین روزانه (که یک نوکلئوزید گوانوزین خوراکی است)، پاسخ پایدار ویرولوژیک را به ۴۰٪ رساند. تجویز ریبویرین به تنهایی مؤثر نیست و نمی‌تواند سطوح HCV-RNA را کاهش دهد، اما ریبویرین میزان تأثیر اینترفرون را زیاد می‌کند، به این صورت که احتمال عود ویرولوژیک را پس از کسب پاسخ در انتهای دوره درمانی (ETR، پاسخ کسب شده در طول درمان که تا پایان دوره درمان حفظ می‌شود) تقلیل می‌دهد (شکل ۲-۳۶۲). مکانیسم‌هایی که برای توجیه نقش ریبویرین پیشنهاد شده‌اند، شامل اثر مستقیم ناچیز در کاهش همانندسازی HCV، و مهار فعالیت اینوزین منوفسفات دهیدروژناز میزبان (و کاهش ذخایر گوانوزین همراه آن)، تعدیل پاسخهای ایمنی، و القای جهشهای ویروسی فاجعه‌آمیز و افزایش بیان ژن تحریک‌شده توسط اینترفرون می‌باشند. درمان با اینترفرون منجر به فعال‌شدن مسیر انتقال سیگنال JAK-STAT شده و منجر به ساخته‌شدن ژن‌ها و محصولات پروتئینی آنها می‌شود که خاصیت ضد ویروسی دارند. پروتئین‌های هپاتیت C مسیر JAK-STAT را در چندین مرحله مهار می‌کنند و اینترفرون خارجی (exogenous) بیان ژن‌های تحریک‌شده توسط اینترفرون و خصوصیات ضد ویروسی آنها را مجدد برقرار می‌نماید.

درمان ترکیب PEG IFN و ریبویرین باعث افزایش پاسخ SVR به ۵۵٪ (بیشتر از ۴۰٪ در مورد ژنوتیپ ۱ و ۴ و بیشتر از ۸۰٪ در مورد ژنوتیپ ۲ و ۳) شده است. درس‌های مهم زیادی درباره درمان

پورفیری پوستی دیررس<sup>۱</sup>، تیپ ۲ دیابت شیرین و سندرم متابولیک (شامل مقاومت به انسولین و استئاتوهپاتیت).

ویژگیهای آزمایشگاهی هپاتیت C مزمن، مشابه آنهایی است که در مبتلایان به هپاتیت B مزمن دیده می‌شوند، اما سطح آمینوترانسفرازها معمولاً دارای نوسان بیشتری می‌باشد (الگوی حمله‌ای مشخص‌کننده فعالیت آمینوترانسفرازی) و پایین تر می‌باشد (به‌ویژه در مبتلایان به بیماری طولانی مدت). یک یافته جالب و گاه سردرگم‌کننده در مبتلایان به هپاتیت C مزمن، وجود اتوآنتی‌بادی‌ها است. به ندرت، مبتلایان به هپاتیت خودایمن (به قسمت بعدی مراجعه کنید) همراه با هیپرگلوبولینمی، سندش‌های ایمنی آنزیمی مثبت کاذبی از نظر وجود آنتی-HCV دارند. از سوی دیگر، برخی از بیمارانی که هپاتیت C مزمن در آنها از نظر سرولوژیک قابل تأیید می‌باشد، دارای آنتی-LKM در گردش می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها از نوع آنتی-LKM1 هستند، همان‌گونه که در مبتلایان به هپاتیت خودایمن نوع ۲ (دنبالهٔ مبحث) دیده می‌شود، و علیه یک توالی ۳۳ اسید آمینه‌ای از IID6 P450 هدف‌گیری شده‌اند. وجود آنتی-LKM1 در برخی از مبتلایان به هپاتیت C مزمن، ممکن است ناشی از شباهت نسبی میان توالی اپی‌توپ شناسایی‌شده توسط آنتی-LKM1 و دو قطعه از پلی‌پروتئین HCV باشد. به‌علاوه، وجود این اتوآنتی‌بادی در برخی از مبتلایان به هپاتیت C مزمن خبر از آن می‌دهد که خودایمنی ممکن است نقشی در بیماریزایی هپاتیت C مزمن، ایفا کند.

**ویژگی‌های بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی هپاتیت C مزمن، به‌ویژه آنهایی که باعث افتراق هپاتیت C از هپاتیت B می‌شوند، در فصل ۳۶۰ شرح داده شده‌اند.**

## درمان هپاتیت C مزمن

درمان هپاتیت C مزمن در دو دهه اخیر، از زمان معرفی اینترفرون  $\alpha$  تحول چشمگیری یافته است. امکانات درمانی با معرفی PEG IFN و ریبویرین گسترش پیدا کرد و در سال ۲۰۱۱، با معرفی مهارکننده‌های پروتئاز (تلاپرویر<sup>۲</sup> و بوسپرویر<sup>۳</sup>) این داروها در درمان بیماران مبتلا به HCV با ژنوتیپ ۱ در ترکیب

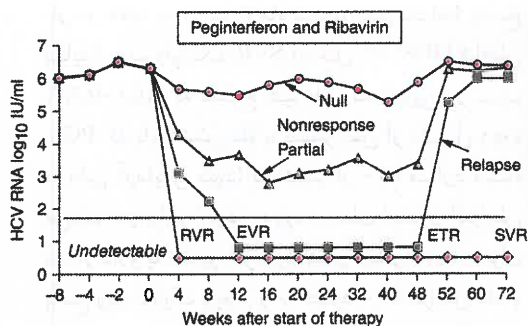
1- Porphyria cutanea tarda

2- Telaprevir

3- Boceprevir

ضدویروسی هپاتیت مزمن C، از تجربه تک‌درمانی اینترفرون و ترکیب اینترفرون - ریباویرین گرفته شده است. حتی در غیاب پاسخهای بیوشیمیایی و ویروس شناختی، در قریب به سه چهارم بیماران درمان شده، بهبود بافت‌شناختی مشاهده می‌شود. در هپاتیت مزمن C، برخلاف هپاتیت B، پاسخهای درمانی با افزایش گذرا و حاد ترانسفرازها (حالت شبیه هپاتیت حاد) همراه نیستند؛ در عوض سطوح ALT بسرعت در طول درمان افت می‌کند. تا ۹۰ درصد پاسخهای ویروس شناختی در ۱۲ هفته اول درمان کسب می‌شوند و پس از آن، بندرت افزایشی در پاسخ‌ها دیده می‌شود. اکثر موارد عود، در ۱۲ هفته نخست پس از درمان رخ می‌دهند بنابراین، SVR در هفته ۱۲ بعد از درمان، تقریباً معادل SVR ۲۴ هفته‌ای است. پاسخ‌های پایدار ویروس شناختی بسیار ماندگار هستند؛ ثابت شده که ۱۰ سال پس از درمان موفق، ALT طبیعی، بهبود بافت‌شناختی، و منفی شدن HCV-RNA در سرم و کبد ادامه داشته و عود بیماری، ۲ سال پس از پاسخهای پایدار تقریباً شنیده نشده است. بنابراین، پاسخهای ویروس شناختی پایدار به درمان ضدویروسی هپاتیت مزمن C، در حکم معالجه قطعی هستند.

متغیرهای مربوط به بیمار که با پاسخدهی ویروس شناختی پایدار به اینترفرون ارتباط دارند شامل ژنوتیپ مساعد (ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ در مقابل ژنوتیپ ۱ و ۴)، سطح پایه‌ای پایین HCV-RNA (کمتر از ۲ میلیون نسخه در میلی‌لیتر) که تقریباً معادل کمتر از ۸۰۰,۰۰۰ واحد بین‌المللی در میلی‌لیتر (روش مرسوم برای اندازه‌گیری کمی) است، درجات خفیف بافت‌شناختی هپاتیت و فیبروز مختصر، سن کمتر از ۴۰، عدم وجود چاقی، و عدم وجود مقاومت به انسولین و دیابت شیرین نوع II و جنس مؤنث می‌باشند. بیماران مبتلا به سیروز ممکن است پاسخ درمانی نشان دهند اما احتمال آن کمتر است. پژوهشها نشان داده که به طور قطع، درمان ترکیبی با اینترفرون - ریباویرین برای بیماران دارای ژنوتیپ ۱ باید ۴۸ هفته کامل ادامه یابد، در حالی که در ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، یک دوره



**شکل ۲-۳۶۲** پاسخ‌های ویروس‌شناختی در طول ۴۸ هفته درمان ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هپاتیت C ژنوتیپ ۱ یا ۴ (در مورد ژنوتیپ ۲ یا ۳ دوره درمان ۲۴ هفته خواهد بود) افرادی که پاسخ نمی‌دهند را می‌توان به غیر پاسخ‌دهندگان مطلق (null responders) (کاهش HCV RNA به  $< 2 \log_{10} \text{IU/mL}$ ) و غیر پاسخ‌دهندگان نسبی (کاهش HCV RNA به  $\geq 2 \log_{10} \text{IU/mL}$  ولی به حد غیرقابل شناسایی نمی‌رسد) در هفته ۲۴ درمان تقسیم‌بندی کرد. در افرادی که پاسخ می‌دهند HCV RNA توسط روش‌های حساس تقویت (amplification) ظرف ۴ هفته می‌تواند غیرقابل شناسایی باشد (پاسخ ویروس‌شناختی سریع یا RVR) یا اینکه  $\geq 2 \log_{10} \text{IU/mL}$  ظرف ۱۲ هفته کاهش یابد (پاسخ ویروس‌شناختی اولیه یا EVR. اگر HCV RNA در هفته ۱۲ غیرقابل شناسایی باشد به آن EVR "کامل" اطلاق می‌شود) یا در پایان درمان ۴۸ هفته غیرقابل شناسایی باشد (پاسخ انتهای دوره درمان یا ETR) در افرادی که پاسخ می‌دهند اگر HCV RNA به مدت ۲۴ هفته پس از ETR یعنی در هفته ۷۲ غیرقابل شناسایی باشد بیمار به پاسخ پایدار ویروس‌شناختی (SVR) رسیده است ولی اگر مجدداً HCV RNA قابل شناسایی باشد بیمار دچار عود شده است. در بیمارانی که با داروهای مبتنی بر مهار کننده پروتئاز درمان شدند، چند معیار مهم دیگر باید پایش شود: ۱) در میان بیمارانی که با بوسپرویر درمان شدند، سطح کاهش HCV RNA ( $\log_{10}$ )  $> 1$  یا  $\geq 1 \log_{10} \text{IU/mL}$  در طول ۴ هفته اول شروع درمان با PEG-IFN - ریباویرین؛ ۲) در طول درمان با بوسپرویر، HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته ۸ (هفته چهارم درمان سه دارویی؛ RVR)؛ و ۳) در میان بیماران درمان شده با تاپرویر، HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته ۴ و ۱۲ (RVR وسیع).

داده شد، تنوع ژن اینترفرون که اخیراً در مطالعات گسترده ژنتیکی توصیف شده، تأثیر قابل توجهی بر میزان پاسخ‌دهی بیماران ژنوتیپ ۱ به درمان ضد ویروسی دارد. در مطالعات مربوط به بیماران درمان شده با PEG IFN و ریباویرین، واریانت *IL28BSNP* که *IFNλ3* (نوع III اینترفرون که رسپتورهای آن نسبت به رسپتورهای  $IFN\alpha$  به طور مشخص‌تری توزیع یافته و در هپاتوسیت‌ها تمرکز پیدا کرده‌اند) ارتباط قابل توجهی با میزان پاسخ‌دهی دارد. بیمارانی که برای آلل C در همین جایگاه ژنی هموزیگوت هستند، میزان بالاتری از نائل‌شدن به SVR (حدود ۸۰٪) را نسبت به هموزیگوت‌های آلل T در همین جایگاه ژنی (حدود ۲۵٪) تجربه می‌کنند. افرادی که هتروزیگوت هستند (C/T) پاسخ‌دهی متوسط دارند (SVR حدود ۳۵٪). این حقیقت که ژنوتیپ C/C در سفیدپوستان اروپایی تبار و حتی ژاپنی‌ها شایع‌تر از آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار می‌باشد، در توضیح تفاوت مشاهده شده در میزان پاسخ به درمان کمک‌کننده بوده است.

عوارض جانبی اینترفرون درمانی در بخش مربوط به درمان هپاتیت B مزمن شرح داده شده‌اند. برجسته‌ترین عارضه جانبی ریباویرین، همولیز است؛ انتظار می‌رود که هموگلوبین به میزان ۲ تا ۳ گرم و هماتوکریت به میزان ۵ تا ۱۰ درصد کاهش یابد. درصد کوچک و غیرقابل پیش‌بینی از بیماران دچار همولیز سریع و شدیدی می‌شوند که باعث بروز علائم بالینی کم‌خونی می‌گردد؛ بنابراین شمارش گلبولهای خونی حتماً باید پایش شود، و بیمارانی که کم‌خونی یا هموگلوبینوپاتی داشته و بیمارانی که بیماری عروق کرونری یا بیماری عروق مغزی داشته و در صورت بروز کم‌خونی در معرض خطر حمله ایسکمیک هستند، نباید ریباویرین مصرف کنند. چنانچه کم‌خونی علامت‌دار ایجاد شود، کاهش دوز ریباویرین یا افزودن اریتروپویتین برای تقویت تولید گویچه‌های سرخ خون ممکن است لازم شود. نشان داده شده که اریتروپویتین کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشیده ولی احتمال نائل‌شدن به SVR را تغییر نمی‌دهد. اگر در طول

۲۴ هفته درمانی کافی است (گرچه برطبق مشاهدات اخیر طول مدت درمان براساس سرعت پاسخ به درمان یا کوفاکتورهای همراه تعیین می‌شود، ادامه مطلب را ببینید). میزان پاسخ در آمریکایی‌های سیاهپوست به طور مایوس‌کننده‌ای پایین است و دلایل آن به طور کامل معلوم نشده است.

میزان پاسخ پایین در آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار در همراهی با ژنوتیپ ۱، کینتیک ویروسی اولیه آهسته‌تر حین درمان، ایمنی مختل در ارتباط با HCV و تفاوت‌های ژنتیکی میزان در آلل‌های *IL-28B* که به تازگی شناخته شده است، بالاتر است. میزان پاسخ در بیماران لاتین تبار هم پایین است. با وجود این فراوانی آلل مطلوب *IL28BC* در بیماران اسپانیایی‌تبار و در سفیدپوستان یکسان است. به علاوه، احتمال پاسخ پایدار در صورت رعایت دقیق دستورات درمانی، بالا است؛ به این معنا که بیمار باید حداقل ۸۰٪ از دوزهای اینترفرون و ریباویرین را دریافت کرده و حداقل ۸۰٪ از طول دوره درمانی را گذرانده باشد. متغیرهای دیگری که با افزایش پاسخ‌دهی ارتباط دارند شامل دوره کوتاه عفونت، تنوع کم شبه گونه‌های HCV، سلامت دستگاه ایمنی، فقدان استئاتوز کبدی و پایین بودن آهن کبدی می‌باشند. سطوح بالای HCV-RNA، مراحل پیشرفته‌تر بیماری کبدی در بافت‌شناسی، و تنوع زیاد شبه گونه‌های HCV، همگی دست به دست هم داده و طول دوره عفونت را طولانی می‌کنند، که ممکن است به تنها متغیر مهم در میزان پاسخ‌دهی به اینترفرون تبدیل شود. جالب است که در همان بیمارانی که حداقل احتمال پیشرفت بیماری وجود دارد، احتمال پاسخ به اینترفرون از همه بالاتر است و برعکس.

تغییرات ژنتیکی ویروس ممکن است تفاوت در پاسخ به درمان را در بعضی بیماران توجیه نماید، مثلاً بیمارانی که ژنوتیپ ۱b دارند، چنانچه جهشهای جایگزینی اسید آمینه در ژن پروتئین غیر ساختاری ۵A آنها رخ داده باشد، احتمال پاسخ‌دهی آنها به اینترفرون بالاتر است. همان‌گونه که پیشتر در بحث مربوط به بهبود خودبه‌خودی از هپاتیت C حاد توضیح

می‌شود (یعنی آنهایی که به پاسخ سریع ویرولوژیک یا RVR می‌رسند) بسیار احتمال دارد که به SVR (پاسخ پایدار ویرولوژیک) برسند (شکل ۲-۳۶۲). بنابراین، برای پاکسازی سریع ویروسها از سرم و کبد، درمان القایی با دوز بالا<sup>۲</sup> توصیه شده است. اما در عمل، درمان القایی با دوز بالا با درمان بر پایه اینترفرون نتوانسته میزان پاسخ پایدار را بالاتر ببرد.

برای درمان هپاتیت مزمن C، اینترفرون‌های استاندارد جای خود را به اینترفرونهای 'pegylated'<sup>۳</sup> داده‌اند. زمان پاکسازی این اینترفرون‌های طولانی‌اثر، هفت برابر طولانی‌تر از اینترفرون‌های استاندارد است، یعنی نیمه عمر آنها به مراتب طولانی‌تر است و به غلظت‌های پایدار طولانی‌تری دست پیدا می‌کنند. بنابراین بجای سه بار در هفته می‌توان آنها را یک بار در هفته تجویز نمود. بجای افت و خیزهای مکرر در سطح سرمی دارو (که اوجهای آن با عوارض جانبی ارتباط دارند و افت‌های آن ناشی از زمان عدم مصرف دارو هستند) و به دلیل تخریب‌های مکرر اینترفرون کوتاه اثر رخ می‌دهند، تجویز اینترفرون‌های طولانی‌اثر موجب می‌شود که غلظت دارو ثبات و تداوم بیشتری در طول زمان داشته باشد. تک درمانی هفته‌ای یکبار با اینترفرون طولانی‌اثر، دو برابر مؤثرتر از تک درمانی با اینترفرون استاندارد است و قدرت اثر بخشی آن به حد درمان ترکیبی با اینترفرون استاندارد به اضافه ریباویرین می‌رسد، در عین حال مانند اینترفرون‌های استاندارد تحمل شده و معضلات ترومبوسیتوپنی و لکوپنی ناشی از آن، بیشتر از اینترفرون‌های استاندارد نیست. در دهه‌های قبل از سال ۲۰۱۱ (که مهار کننده‌های پروتئاز برای ژنوتیپ ۱ HCV معرفی شد (مراجعه به مبحث ذیل) شیوه استاندارد درمان در تمام بیماران HCV، ترکیب اینترفرون طولانی‌اثر (pegylated) با ریباویرین بود.

دو اینترفرون طولانی‌اثر موجود است، اینترفرون طولانی‌اثر  $\alpha 2b$ <sup>۴</sup> و PEG IFN $\alpha 2b$  از یک ملکول

درمان، مصرف ریباویرین متوقف شود، میزان رسیدن به SVR افت کرده ولی با ادامه ریباویرین وقتی که دوز کلی ریباویرین به بیشتر از ۶۰٪ مقدار تجویز شده برسد، پاسخ‌دهی حفظ می‌شود. به علاوه، ریباویرین که از طریق کلیه دفع می‌شود، نباید به بیمارانی که نارسایی کلیوی دارند تجویز گردد؛ این دارو تراتوژن است و مصرف آن در حاملگی ممنوع است، در دوره درمان باید از یک روش مؤثر ضدبارداری استفاده گردد (اینترفرون هم به خاطر خصوصیات ضد تکثیری در طول حاملگی ممنوع است).

ریباویرین می‌تواند باعث احتقان بینی و سینه، خارش، و آشکار شدن نفرس گردد. ترکیب درمانی اینترفرون - ریباویرین سخت‌تر از تک درمانی با اینترفرون تحمل می‌شود. در یک کارآزمایی بالینی بزرگ که درمان ترکیبی را با تک درمانی مقایسه می‌نمود، در کسانی که یک سال تحت درمان قرار گرفته بودند ۲۱٪ از گروه درمان ترکیبی (در مقایسه با ۱۴٪ از گروه تک درمانی) مجبور به قطع درمان گردیدند، و در عین حال، ۲۶٪ از گروه درمان ترکیبی (ولی فقط ۹٪ از گروه تک درمانی) نیاز به کاهش دوز پیدا کردند.

مطالعه روی کینتیک ویروسی نشان داده که به رغم آنکه نیمه عمر ویروین در سرم فقط ۲ تا ۳ ساعت است، سطح HCV به دلیل سرعت بالای همانندسازی ویرونی‌های هپاتیت C<sup>۱۲</sup> (۱۰ ویروین در روز)، بالا باقی می‌ماند. اینترفرون  $\alpha$ ، تولید یا رهاسازی ویروین را متوقف می‌کند و اثر آن با افزایش دوز دارو زیاد می‌گردد؛ به علاوه میزان مرگ محاسبه شده سلولهای آلوده در جریان درمان با اینترفرون، نسبت معکوس با بار (مقدار کل) ویروسی<sup>۱</sup> دارد؛ بیمارانی که میزان مرگ هپاتوسیت‌های آلوده آنان سریعتر است، احتمال بیشتری دارد که HCV-RNA آنها ظرف ۳ ماه به حد غیرقابل شناسایی تقلیل یابد؛ شکست در رسیدن به پاسخ ویروس‌شناختی اولیه (EVR) یعنی  $\leq 2$  لگاریتم کاهش در HCV RNA ظرف ۱۲ هفته پیشگویی‌کننده عدم رسیدن به SVR می‌باشد. به طور مشابه در بیمارانی که HCV RNA ظرف ۴ هفته غیرقابل شناسایی

1- viral load

2- high-dose induction therapy

۳- برای قابل فهم‌تر شدن ترجمه در بقیه متن این اینترفرون‌ها با عنوان 'اینترفرون طولانی‌اثر'<sup>۳</sup> ترجمه شده‌اند - م.4- pegylated IFN- $\alpha 2b$

طولانی‌اثر به اضافهٔ ریبویرین انجام گرفتند، دو رژیم ترکیبی از اینترفرون طولانی‌اثر با ترکیب اینترفرون  $\alpha 2b$  استاندارد به اضافه ریبویرین مقایسه شدند. عوارض جانبی ترکیب رژیم اینترفرون  $\alpha 2b$  طولانی‌اثر (pegylated) معادل رژیم‌های ترکیبی حاوی اینترفرون استاندارد بودند؛ اما وقتی رژیم ترکیبی اینترفرون  $\alpha 2a$  طولانی‌اثر با رژیم ترکیبی اینترفرون  $\alpha 2b$  استاندارد مقایسه شدند، علائم شبیه سرماخوردگی و افسردگی در گروه درمان شده با اینترفرون طولانی‌اثر کمتر بود. هرچند عوارض جانبی مشاهده شده در دواکارآزمایی با یکدیگر متفاوت بود، اما در بررسی‌های مقایسه‌ای که در برابر اینترفرون  $\alpha 2b$  استاندارد به اضافه ریبویرین صورت گرفته، به نظر می‌رسید رژیم ترکیبی اینترفرون  $\alpha 2a$  طولانی‌اثر به اضافه ریبویرین بهتر تحمل می‌شد. در یک کارآزمایی پایاپای بین هر دو PEG IFN (موسوم به کارآزمایی IDEAL) نشان داده شد که در ارتباط با اثربخشی (میزان نائل‌شدن به SVR) و تحمل‌پذیری هر دو مشابه هم بوده و اگرچه ایجاد سردرد، تهوع، تب، میالژی، افسردگی و قطع دارو به هر علتی در بیماران درمان شده با PEG IFN  $\alpha 2a$  کمتر از دوز استاندارد PEG IFN  $\alpha 2b$  بود. در عوض نوتروپنی و راش در بیماران درمان شده با PEG IFN  $\alpha 2a$  بیشتر از دوز استاندارد PEG IFN  $\alpha 2b$  بود. در دو کارآزمایی پایاپای بعدی و یک مرور منظم بر کارآزمایی‌های تصادفی شده، PEG IFN  $\alpha 2a$  - ۲b مؤثرتر از  $\alpha 2b$  بود (در ژنوتیپ ۱ و ۴ SVR برابر ۵۵-۴۸٪ در مقابل ۴۰-۳۲٪). در کارآزمایی‌های PEG-IFN  $\alpha 2b$  در بین بیماران HCV ژنوتیپ ۱ طیف وسیع‌تری از دوزهای ریبویرین روزانه براساس وزن مؤثر شناخته شده‌اند. ۸۰۰ mg برای وزن کمتر از ۶۵ kg و ۱۰۰۰ mg برای وزن ۶۵-۸۵ kg و ۱۲۰۰ mg برای وزن بیشتر از ۸۵-۱۰۵ kg دوزهای توصیه شده برای دو اینترفرون طولانی‌اثر به اضافه ریبویرین و سایر مقایسه‌ها بین دو روش درمانی در جدول ۶-۳۶۲ نشان داده شده‌اند. قبل از معرفی مهارکننده‌های پروتئاز در سال ۲۰۱۱ بجز در مواردی که تجویز ریبویرین ممنوع

خطی PEG ۱۲ کیلودالتونی (۱۲KD) متصل شده به IFN  $\alpha 2b$  تشکیل شده در حالی که PEG IFN  $\alpha 2a$  از ملکول PEG شاخه‌دار و بزرگتر، ۴۰ کیلودالتونی (۴۰KD) متصل به IFN  $\alpha 2a$  تشکیل شده است. به خاطر اندازه بزرگتر و حجم توزیع کمتر خارج عروقی، PEG  $\alpha 2a$  را می‌توان در یک دوز واحد بدون توجه به وزن داد. در حالی که دوز PEG IFN  $\alpha 2b$  که کوچکتر است و حجم توزیعی بزرگتری دارد، باید براساس وزن تنظیم شود (جدول ۶-۳۶۲). در نخستین کارآزمایی بالینی با اینترفرون طولانی‌اثر  $\alpha 2b$  به اضافه ریبویرین، بهترین رژیم درمانی رژیم ۴۸ هفته‌ای، ۱٫۵  $\mu$ g اینترفرون به ازای هر کیلوگرم، یک بار در هفته به اضافه ۸۰۰ mg ریبویرین روزانه بود. تحلیل‌هایی که بعداً انجام گرفت نشان داد که تنظیم مقدار ریبویرین براساس وزن می‌تواند مؤثرتر از دوز ثابت روزانه ۸۰۰ mg باشد. (سپس، طیف وسیع‌تری از دوز / وزن تصویب شد؛ مراجعه به مبحث ذیل). در اولین کارآزمایی ثبت شدهٔ اینترفرون طولانی‌اثر  $\alpha 2a$  به اضافه ریبویرین، بهترین رژیم درمانی، ۴۸ هفته اینترفرون طولانی‌اثر به مقدار ۱۸۰  $\mu$ g به اضافه ۱۰۰۰ mg (برای بیماران سبکتر از ۷۵ کیلو) تا ۱۲۰۰ mg (برای بیماران مساوی یا سنگین‌تر از ۷۵ کیلو) ریبویرین بود. در این دو مطالعه، پاسخهای پایدار ویروس شناختی به ترتیب، به میزان ۵۴٪ و ۵۶٪ گزارش شدند. پژوهش بعدی با اینترفرون  $\alpha 2a$  طولانی‌اثر به اضافه ریبویرین نشان داد که برای بیماران که ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ دارند، دوره درمانی ۲۴ هفته و دوز ۸۰۰ mg ریبویرین کافی بوده است. در این سه مطالعه، در بیماران که بهترین پاسخ درمانی را داشتند، میزان پاسخهای پایدار برای بیماران ژنوتیپ ۱، ۴۲٪ تا ۵۱٪ و برای بیماران ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، ۷۶٪ تا ۸۲٪ بود. ژنوتیپ ۳ تاحدی مقاوم‌تر از ژنوتیپ ۲ است و بعضی صاحب‌نظران در این بیماران، طول درمان را کامل می‌کنند (۴۸ هفته)؛ به خصوص اگر فیروز یا سیروز پیشرفته کبد وجود داشته باشد و/یا سطح HCV RNA بالا باشد. در کارآزمایی‌های نخستین که با ترکیب اینترفرون

است (به بالا مراجعه کنید)، ترکیب اینترفرون طولانی اثر به اضافه ریبویرین، رژیم درمانی توصیه شده بود که ۲۴ هفته برای ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، و ۴۸ هفته برای ژنوتیپ ۱ می‌باشد. امروزه در مورد بیماران با ژنوتیپ ۱ و ۴، استاندارد مراقبت عبارت است از: مهارکننده‌های پروتئاز یا سایر داروهای ضد ویروسی با عملکرد مستقیم (مراجعه به مبحث ذیل)، با این حال تا اواخر ۲۰۱۳، PEG IFN - ریبویرین به عنوان استاندارد مراقبت برای بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳ باقی‌مانده است برای بیماران که با ترکیب PEG IFN و ریبویرین درمان شدند، اندازه‌گیری سطوح کمی HCV-RNA در هفته ۱۲ برای تعیین خط مشی درمان مفید است؛ اگر تا آن زمان، ۲ لگاریتم کاهش در HCV-RNA رخ نداده باشد، شانس پاسخ پایدار ویروس شناختی (SVR) قابل اغماض است. و درمان اضافی، بیهوده است. اگر سطح HCV RNA در هفته دوازدهم درمان به میزان ۲ لگاریتم کاهش یابد (پاسخ ویرولوژیک اولیه (EVR))، شانس پاسخ ویرولوژیک پایدار در پایان درمان، تقریباً دوسوم است. اگر در هفته دوازدهم درمان، سطح HCV RNA غیرقابل تشخیص بود (EVR کامل)، شانس پاسخ سرولوژیک پایدار، بیش از ۸۰ درصد است (شکل ۲-۳۶۲). اگر هدف از درمان رسیدن به پاسخ ویروس شناختی پایدار باشد، عدم دستیابی به افت ۲ لگاریتمی در HCV-RNA (EVR) ظرف ۱۲ هفته را می‌توان به عنوان شاخصی برای قطع درمان استفاده کرد.

مطالعات نشان داده‌اند که میزان فراوانی SVR (پاسخ پایدار ویروس شناختی) را می‌توان در افرادی که درمان ترکیبی ریبویرین/اینترفرون طولانی اثر دریافت می‌کنند و متغیرهای پایه‌ای برخلاف جهت پاسخ به درمان دارند (یعنی  $10^5 \text{ IU/mL}$  HCV RNA و  $85 \text{ kg}$  وزن) با استفاده از تمهیداتی افزایش داد از قبیل: افزودن دوز PEG IFN (تا  $270 \mu\text{g}$  PEG IFN $\alpha 2a$ ) و/یا افزودن دوز ریبویرین به  $1600 \text{ mg}$  روزانه (در صورت تحمل و یا در صورت ترکیب با اریترئوپویتین) یا با استفاده از تعدیل درمان براساس پاسخ ویروس شناختی جهت طولانی‌نمودن

پاکسازی ویروس قبل از قطع درمان یعنی افزایش مدت درمان از ۴۸ هفته به ۷۲ هفته برای بیماران با ژنوتیپ ۱ و پاسخ ویرولوژیک آهسته. مانند آنهایی که سطح HCV RNA در طی ۴ هفته به سطح غیرقابل اندازه‌گیری افت نمی‌کند (عدم وجود پاسخ ویرولوژیک سریع یا RVR). قطبیت درمان براساس کینتیک کاهش HCV RNA جهت کاهش طول مدت درمان در بیماران با ژنوتیپ ۱ (و ۴) به کار رفته است. نتایج چندین کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که در بیماران با ژنوتیپ ۱ (و ۴) که در عرض ۴ هفته به RVR (پاسخ سریع ویروس شناختی که در کمتر از ۲۰٪ بیماران اتفاق می‌افتد) می‌رسند مخصوصاً در زیرگروهی که سطح پایه‌ای HCV RNA پایینی دارند، ۲۴ هفته درمان با PEG IFN و ریبویرین براساس وزن کافی است و باعث رسیدن به پاسخ پایدار ویروس شناختی (SVR) در ۹۰٪ موارد می‌شود که قابل مقایسه با ۴۸ هفته درمان می‌باشد. گرچه گزارش‌های اولیه پیشنهاد می‌کردند که در بیماران با ژنوتیپ ۲ و تا حدودی کمتر ژنوتیپ ۳ پاسخ سریع ویروس شناختی (RVR) که با HCV RNA غیرقابل تشخیص در هفته ۴ مشخص می‌شود، طول کل مدت درمان جهت نائل‌شدن به SVR می‌تواند به کوتاهی ۱۶-۱۲ هفته باشد، با این وجود کارآزمایی‌های بزرگ و قاطع بعدی نشان داد که عود در این موارد افزایش یافته و لذا ۲۴ هفته درمان کامل جهت این ژنوتیپ‌ها ضروری است (مگر اینکه سطوح پایه‌ای HCV RNA خیلی پایین باشد).

بیماران مبتلا به عفونت HCV با افزایش مرگ و میر ناشی از بیماری کبدی روبرو هستند. به علاوه درمان موفق ضد ویروسی هپاتیت C مزمن که با نائل‌شدن به پاسخ پایدار ویروس شناختی (SVR) مشخص می‌شود، باعث بهبود بقا (و کاهش نیاز به پیوند کبد) و کاهش خطر نارسایی کبدی و مرگ مرتبط با بیماری کبدی و مرگ مرتبط با سایر علل می‌شود و نیز پیشرفت هپاتیت C مزمن را کند نموده و باعث برگشت فیبروز و حتی سیروز می‌شود. گرچه درمان موفق مرگ و میر را در بیماران سیروزی و یا با فیبروز پیشرفته کاهش داده و خطر کارسینوم سلول کبدی را

جدول ۶-۳۶۲ مقایسه اینترفرون طولانی اثر (Pegylated) $\alpha 2a$ و $\alpha 2b$ برای هیپاتیت مزمن C		
اینترفرون طولانی اثر $\alpha 2a$	اینترفرون طولانی اثر $\alpha 2b$	اندازه PEG
۴۰ کیلو دالتون و شاخه دار	۱۲ کیلو دالتون و خطی	
۶۵ ساعت	۵۴ ساعت	نیمه عمر
۶۰ ml/hour	۷۷۵ ml/hour	میزان باکساری
۱۸۰ $\mu$ g	۱/۵ $\mu$ g/kg (براساس وزن)	دوز
یخچال	دمای اتاق	شرایط نگهداری
		دوز ریبویرین
۱۰۰۰-۱۲۰۰ mg <sup>b</sup>	۸۰۰-۱۴۰۰ mg <sup>a</sup>	ژنوتیپ ۱
۸۰۰ mg	۸۰۰ mg	ژنوتیپ ۲ و ۳
		طول مدت درمان
۴۸ هفته	۴۸ هفته	ژنوتیپ ۱
۲۴ هفته	۴۸ <sup>c</sup> هفته	ژنوتیپ ۲ و ۳
۵۶%	۵۴%	انریختی درمان ترکیبی <sup>d</sup>
۴۱-۵۱%	۴۰-۴۲%	ژنوتیپ ۱
۷۶-۷۸%	۸۲%	ژنوتیپ ۲ و ۳

a. در کارآزمایی‌های ثبت شده در مورد اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  به علاوه ریبویرین بهترین رژیم دارویی عبارت بود از PEG IFN  $1/5 \mu$ g به علاوه ۸۰۰ mg ریبویرین. با این وجود تجزیه و تحلیل پس از مطالعه حاکی از این بود که مقادیر بالاتر ریبویرین با نتایج بهتری همراهند. به علاوه در کارآزمایی‌های بعدی مربوط به اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  به علاوه ریبویرین در بیماران دارای ژنوتیپ ۱، دوزهای روزانه ریبویرین به ترتیب زیر مورد حمایت قرار گرفته‌اند: ۸۰۰ mg در مورد بیماران زیر ۶۵ kg و ۱۰۰۰ mg در مورد بیماران بیشتر از ۶۵-۸۵ kg. ۱۲۰۰ mg برای بیماران با وزن بالاتر از ۸۵-۱۰۵ kg و ۱۴۰۰ mg برای بیماران بالاتر از ۱۰۵ kg.

b. ۱۰۰۰ mg برای بیماران زیر ۷۵ kg، ۱۲۰۰ mg برای بیماران ۷۵ kg یا بالاتر.

c. در کارآزمایی‌های ثبت شده اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  به علاوه ریبویرین، تمامی بیماران به مدت ۴۸ هفته درمان شدند. اما داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های دیگر با اینترفرون استاندارد و اینترفرون‌های طولانی اثر نشان داد که ۲۴ هفته برای بیماران که ژنوتیپ ۲ و ۳ دارند کافی است. در بیماران دارای ژنوتیپ ۳ که مبتلا به فیروز/سیروز پیشرفته هستند و یا سطح HCV RNA در آنها بالاست یک دوره کامل درمانی ۴۸ هفته ترجیح داده می‌شود.

d. تلاش برای مقایسه دو نوع فراورده اینترفرون طولانی اثر بر پایه نتایج کارآزمایی‌های ثبت شده بالینی، به دلیل تفاوت کارآزمایی‌های مختلف از نظر روش انجام (مقادیر متفاوت ریبویرین، روش‌های مختلف ثبت افسردگی و دیگر عوارض)، افراد تشکیل دهنده جمعیت مورد مطالعه (نسبت متفاوت بیماران دارای فیروز/سیروز/سیروز، آمریکایی‌ها در مقابل مردم سراسر جهان، میانگین وزن، نسبت دارای ژنوتیپ ۱ و نسبت دارای HCV RNA بالا) مخدوش می‌شود. در مقایسه مستقیم و پایایی دو نوع فراورده طولانی اثر اینترفرون در کارآزمایی IDEAL که در سال ۲۰۰۹ گزارش آن منتشر شد، این دو دارو از نظر میزان تحمل‌پذیری و اثر بخشی مقایسه شدند. اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  بر اساس وزن به مقدار (۱/۵  $\mu$ g/kg) یا ۱ هفته‌گی و اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2a$  به مقدار ثابت ۱۸۰  $\mu$ g تجویز شد. در مورد اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  مقدار ریبویرین روزانه براساس وزن بین ۱۴۰۰-۸۰۰ mg (مطابق دوزهایی که در پاورقی a به آن اشاره شد) تعیین شد در حالی که برای PEG-IFN- $\alpha 2a$  دوز روزانه ریبویرین براساس وزن بین ۱۲۰۰-۱۰۰۰ mg تعیین شد (رجوع به پاورقی b) برای اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  در موارد بروز عوارض جانبی ریبویرین دوز ریبویرین به ۴۰۰-۲۰۰ mg کاهش یافت و به همین منوال در مورد رژیم همراه با اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2a$  به میزان ۶۰۰ mg کاهش یافت. پاسخ پایدار ویروس‌شناختی در گروه اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  با دوز پایین به میزان ۳۸٪ در گروه استاندارد و با دوز کامل ۳۹/۸٪ و در گروه اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2a$  به میزان ۴۰/۹٪ اتفاق افتاد.

مشابهاً برای غیر پاسخ دهندگان به درمان ریبویرین / PEG IFN ۳ کارآزمایی درمان نگهدارنده با PEG IFN هیچ فایده‌ای را در کاهش خطر پیشرفت بافت‌شناختی یا عدم جبران بالینی از جمله ایجاد کارسینوم سلول کبدی نشان نداده‌اند. برای غیر پاسخ دهندگان به درمان ریبویرین / PEG IFN که طول مدت درمان کافی و کامل داشته‌اند، فایده درمان

کم می‌کند. با این وجود خطر مرگ مرتبط با مسائل کبدی و HCC البته در حد پایین‌تر همچنان وجود دارد که این امر لزوم پایش بالینی مداوم و مراقبت از جهت سرطان را پس از نائل شدن به SVR در افراد سیروزی یادآوری می‌کند. از طرف دیگر در صورت عدم دستیابی به SVR، درمان با اینترفرون با دوز و مدت معمول خطر کارسینوم سلول کبدی را کم نمی‌کند.

مفید باشد. در حال حاضر، تمام رژیم‌های تلاپرویر و بوسپرویر شامل دوره‌هایی از درمان ۳ دارویی (مهار کننده پروتئاز به علاوه PEG IFN و ریباویرین) و دوره‌هایی از درمان ۲ دارویی (PEG IFN و ریباویرین) می‌باشند. رژیم‌های تلاپرویر به صورت ۱۲ هفته درمان ۳ دارویی و سپس درمان دو دارویی تجویز می‌شوند. طول مدت درمان بر اساس وضعیت HCV RNA در هفته‌های ۴ و ۱۲ (درمان مبتنی بر پاسخ) و وضعیت درمان قبلی مشخص می‌شود. رژیم‌های مبتنی بر بوسپرویر از یک دوره ۴ هفته‌ای شروع با درمان دو دارویی (PEG IFN و ریباویرین) و سپس درمان سه دارویی تشکیل می‌شود. در بعضی موارد، یک دوره درمان دو دارویی دیگر نیز اضافه می‌شود. طول مدت درمان مبتنی بر پاسخ بر اساس وضعیت HCV RNA در هفته‌های ۴، ۸ و ۲۴ و وضعیت درمان قبلی تعیین می‌شود (جدول ۷-۳۶۲).

در مورد بیماران با HCV ژنوتیپ ۱، مهار کننده‌های پروتئاز به طرز چشمگیری، فراوانی RVRs و SVRs را در مقایسه با PEG IFN و ریباویرین بهبود بخشیده‌اند. در بیمارانی که تاکنون دارو دریافت نکرده‌اند و با تلاپرویر درمان شده‌اند، در بالغ بر ۷۹٪ بیمارانی که ۱۲ هفته درمان سه دارویی و ۱۲ تا ۳۶ هفته درمان دارویی دریافت کردند، SVR دیده شد، و در بیماران با EVR (HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته ۴ و ۱۲) که درمان مبتنی بر پاسخ در هفته ۲۴ قطع شد (۱۲ هفته سه دارویی و سپس ۱۲ هفته دو دارویی)، میزان SVR ۸۳ تا ۸۹ درصد بود (۹۲٪ در یک مطالعه بعدی). در مطالعاتی که بر روی بیمارانی که تاکنون دارو دریافت نکرده‌اند انجام شد، SVR با مصرف بوسپرویر، در ۶۶-۵۹٪ بیماران دیده شد و در میان افرادی که در هفته ۸ HCV RNA غیر قابل شناسایی داشتند، میزان SVR در حد ۸۸-۸۶٪ افزایش یافت.

مهار کننده‌های پروتئاز در بیمارانی که قبلاً درمان ناموفق با PEG IFN و ریباویرین داشتند نیز مطالعه شده است. در مطالعات بر روی تلاپرویر، در ۸۳ تا ۸۸ درصد بیمارانی که قبلاً عود داشتند و در ۵۴ تا ۵۹

مجدد با دوزهای بالاتر و یا طول مدت بیشتر رژیم PEG IFN اولیه یا یک رژیم جایگزین PEG IFN و یا با نوع دیگری از فراورده اینترفرون (مثلاً اینترفرون توافقی [consensus]) در بهترین حالت، بینایی بوده است. خوشبختانه، امروزه این بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند را می‌توان با درمان مبتنی بر مهار کننده پروتئاز دوباره درمان کرد (به مبحث ذیل مراجعه کنید).

### مهار کننده‌های پروتئاز نسل اول (۲۰۱۱-۲۰۱۳)

ژنوم HCV RNA یک پلی‌پروتئین واحد را کدگذاری می‌کند که در طول ترجمه و بعد از آن توسط پروتئازهای کدگذاری شده توسط ویروس یا میزبان شکسته می‌شود. یک نوع پروتئازی که در شکستن پلی‌پروتئین ویروسی دخیل است، پروتئین ویروسی NS3-4A است که فعالیت سرین پروتئازی دارد. تلاپرویر<sup>۱</sup> و بوسپرویر<sup>۲</sup> مهار کننده‌های سرین پروتئاز هستند که NS3-4A را هدف می‌گیرند. در سال ۲۰۱۱، ترکیب تلاپرویر و بوسپرویر با PEG IFN و ریباویرین توسط FDA ایالات متحده به تصویب رسید. از این ترکیب برای درمان ژنوتیپ ۱ HCV در بزرگسالان با بیماری کبدی پایدار، هم در بیمارانی که قبلاً دارو دریافت نکرده‌اند و هم در بیمارانی که به درمان قبلی پاسخ نداده‌اند استفاده می‌شود. از آنجا که مهار کننده‌های پروتئازی HCV که در حال حاضر در دسترس می‌باشند، در بیماران با ژنوتیپ‌هایی به غیر از ژنوتیپ ۱ به صورت کامل مطالعه نشده‌اند، استفاده از این داروها در این افراد توصیه نمی‌شود.

از آنجا که مقاومت نسبت به تلاپرویر و بوسپرویر به سرعت شکل می‌گیرد، باید از این داروها در ترکیب با PEG IFN و ریباویرین استفاده شود و هیچ‌گاه نباید به تنهایی استفاده شوند. به‌خصوص به نظر می‌رسد که ریباویرین میزان عود را در رژیم‌های مبتنی بر مهار کننده پروتئاز به صورت چشمگیری کاهش می‌دهد. به همین علت، در افرادی که نمی‌توانند ریباویرین را دریافت کنند یا دچار عدم تحمل نسبت به این دارو هستند به نظر نمی‌رسد که اضافه کردن این داروها

درمان باید آزمایش CBC انجام شود و سپس در هفته ۲، ۴، ۸ و ۱۲ بعد از شروع تلاپرویر، این آزمایش را انجام داد. آئمی می‌تواند در نیمی از بیمارانی که بوسپرویر دریافت می‌کنند رخ می‌دهد؛ نوتروپنی در بالغ بر ۳۰٪ و ترومبوسیتوپنی در ۳ تا ۴ درصد بیماران دیده می‌شود. در ابتدای درمان با بوسپرویر و سپس در هفته‌های ۴، ۸ و ۱۲ باید CBC انجام شود. سایر عوارض جانبی بوسپرویر عبارت‌اند از: خستگی، تهوع، سردرد، تغییر ذائقه یا طعم نامطلوب<sup>۲</sup>، خشکی دهان، استفراغ و اسهال.

مهارکننده‌های پروتئاز تداخلات دارویی متعددی نیز دارند. از آنجا که تلاپرویر و بوسپرویر موجب مهار CYP3A4 می‌شوند، این داروها نباید به همراه سایر داروهایی که موجب القای CYP3A4 می‌شوند یا برای حذف وابسته به CYP3A4 هستند تجویز شوند، باید تداخلات دارویی بالقوه بین مهارکننده‌های پروتئاز و سایر داروهایی که بیمار مصرف می‌کنند، در نظر گرفته شوند چرا که ممکن است عوارض نامطلوب شدیدی رخ دهند. وب سایتی برای بررسی این واکنش‌های دارویی در دسترس می‌باشد

([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org))

### توصیه‌های درمانی<sup>۴</sup>

ژنوتیپ HCV باید قبل از شروع درمان، تعیین شود،

1- body mass index

2- confluent

3- dysgeusia

۴- در حالی که این فصل در حال تألیف بود، دو داروی ضد ویروسی دیگر (یک مهارکننده پروتئاز نسل دوم به نام Simeprevir و یک مهارکننده پلی‌مراز آنالوگ نوکلئوزید به نام Sofosbuvir) برای درمان هپاتیت C به تصویب رسیدند. سیمپرویر که به منظور درمان ژنوتیپ ۱ مؤثر است، باید همانند مهارکننده‌های پروتئاز نسل اول، برای ۱۲ هفته به همراه PEG IFN و ریباویرین و سپس ۱۲ هفته IFN PEG و ریباویرین تجویز شود (بدون توجه به پاسخ). سفوسبویور، که مناسب‌تر است و کاربرد گسترده‌تری دارد، باید به منظور درمان ژنوتیپ ۱، ۶-۴، به همراه PEG IFN و ریباویرین به مدت ۱۲ هفته تجویز شود. در مورد بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳، PEG IFN مورد نیاز نمی‌باشد. سفوسبویور به همراه ریباویرین به مدت ۱۲ هفته به منظور درمان ژنوتیپ ۲ و به مدت ۲۴ هفته برای درمان ژنوتیپ ۳ تجویز می‌شود. درمان ضد ویروسی به سرعت در حال تحول است. در پایان سال ۲۰۱۴، ترکیبات خوراکی بدون اینترفرون (مانند سفوسبویور به علاوه مهارکننده NS5a [ledipasvir]) بر رژیم‌های قبلی درمانی پیشی خواهند گرفت. به منظور توصیه‌های درمانی به روز به سایت [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org) مراجعه کنید.

درصد افرادی که به درمان قبلی به صورت نسبی پاسخ داده بودند (کاهش  $\geq 2 \log_{10}$  IU/mL HCV RNA اما نه در حد قابل شناسایی) و ۲۹ تا ۳۳٪ بیمارانی که به درمان قبلی پاسخ نداده بودند (کاهش HCV RNA در حد  $< 2 \log_{10}$  IU/mL) مشاهده شد. با مصرف بوسپرویر، در ۷۵٪ عودکنندگان قبلی و ۴۰ تا ۵۲ درصد پاسخ دهندگان نسبی، SVR مشاهده شد. میزان پاسخ در افرادی که به درمان قبلی پاسخ نداده بودند، مشابه درمان مبتنی بر تلاپرویر است. در بخش قابل توجهی از افرادی که به مهارکننده پروتئاز پاسخ نمی‌دهند، واریان‌های مرتبط با مقاومت قابل شناسایی است، اما این واریان‌ها آرشو نشده‌اند و HCV نوع وحشی در تقریباً تمامی موارد در طول ۱/۵ تا ۲ سال دوباره پدیدار می‌شود. SVR در اثر مهارکننده‌های پروتئاز در عودکنندگان قبلی و افرادی که قبلاً دارو دریافت نکرده‌اند (سفیدپوستان < سیاه پوستان)، در بیشترین حد می‌باشد، در پاسخ دهندگان نسبی قبلی کمتر و در بیمارانی که به درمان قبلی پاسخ نداده‌اند کمتر و در بیماران مبتلا به سیروز که به درمان قبلی پاسخ نداده‌اند در کمترین حد است (شکل ۳-۳۶۲).

پاسخ به رژیم‌های ۳ دارویی مهارکننده پروتئاز در موارد زیر بالاتر است: بیماران با ژنوتیپ *IL28B* C مقایسه با ژنوتیپ *non-C* در HCV ژنوتیپ ۱b در مقایسه با ژنوتیپ ۱a، در مرحله فیروز پایین‌تر در مقایسه با مراحل پیشرفته‌تر، در سفیدپوستان در مقایسه با سیاه‌پوستان، در BMI<sup>۱</sup> پایین در مقایسه با BMI بالا، و برای بوسپرویر کاهش بیش از یک لوگاریتم HCV RNA در طول ۴ هفته درمان با PEG IFN و ریباویرین. سن و سطح HCV RNA تأثیر کمتری دارند و مقاومت به انسولین تأثیری بر پاسخ به این داروهای ضد ویروسی ندارد.

هر دو داروی مهارکننده پروتئاز، سمیت‌های بالقوه‌ای دارند. تلاپرویر در ۶٪ بیماران موجب بثورات خارش دار ماکولوپاولر شدید اغلب متلاقی<sup>۲</sup> در تمام بدن (تنه و اندام‌ها) می‌شود. سایر عوارض جانبی شایع عبارتند از: خارش، سوزش مقعد، تهوع، اسهال، خستگی و آئمی که ممکن است به صورت نسبی مقاوم باشد و گاهی به تزریق خون نیاز پیدا می‌کند. در ابتدای

جدول ۷-۳۶۲ اندیکاسیون‌ها و موارد توصیه شده برای انجام درمان ضد ویروسی برای هیپاتیت C مزمن<sup>a</sup>

## اندیکاسیون‌های استاندارد برای درمان

HCV RNA قابل ردیابی (با یا بدون افزایش ALT)

فیروز فضای پورت/ با بل زنده یا هیپاتیت متوسط تا شدید در نمونه برداری کبد (ضرورت نمونه برداری قبل از درمان مورد اختلاف نظر است) کاربرد درمان بر اساس IFN و ریبویرین در مورد افراد بزرگسال و بچه‌های ۱۷-۲ سال که در آنها ممکن است دوزهای کمتر براساس وزن به کار رود، اندیکاسیون دارد.

(به ضمیمه موجود در محصول مراجعه کنید). در کودکان کمتر از ۱۸ سال، مهار کننده‌های پروتئاز توصیه نمی‌شوند.

## موارد توصیه شده برای درمان مجدد

### ژنوتیپ ۱

عود، عدم پاسخ دهی یا پاسخ دهی نسبی بعد از یک دوره قبلی نک درمانی با اینترفرون استاندارد یا ترکیب اینترفرون استاندارد با ریبویرین یا اینترفرون طولانی اثر / ریبویرین دوره درمان PEG IFN / ریبویرین به علاوه مهار کننده پروتئاز مانند دبل.

### ژنوتیپ‌های ۲، ۳ و ۴

موارد عود پس از دوره قبلی نک درمانی با اینترفرون استاندارد یا یک دوره درمان ترکیبی اینترفرون استاندارد - ریبویرین یک دوره درمان با اینترفرون طولانی اثر به اضافه ریبویرین

افراد بدون پاسخ (مشاوم) به دوره قبلی نک درمانی با اینترفرون استاندارد یا درمان ترکیبی با اینترفرون استاندارد به اضافه ریبویرین یک دوره درمان با اینترفرون طولانی اثر به اضافه ریبویرین - احتمال رسیدن به یک پاسخ و بروس سناختی پایدار در بیماران سفیدپوستی که سابقه قبلی درمان با ریبویرین ندارند بیشتر است، بخصوص اگر سطوح HCV-RNA پایه‌ای آنها پایین باشد، در درمان قبلی سطح  $HCV\ RNA \leq 2$  لگاریتم کاهش یافته باشد، ژنوتیپ ۲ و ۳ داشته و دوز ریبویرین را کاهش ندهند.

## تصمیم‌گیری در مورد درمان ضد ویروسی باید براساس ویژگی‌های فردی اتخاذ گردد.

کودکان (کمتر از ۱۸ سال) - مهار کننده پروتئاز توصیه نمی‌شود.  
سن بالای ۷۰ (در کار آزمایشی‌های مهار کننده پروتئاز، در کارآزمایی‌های تالایوپر بیماران ۱۸ تا ۷۰ سال شرکت داشتند؛ در کارآزمایی‌های بوسپرویر بیماران بالای ۱۸ سال شرکت داشته‌اند (حداکثر سنی وجود نداشت))  
هیپاتیت خفیف در نمونه برداری کبدی  
بیماران مبتلا به نارسای شدید کلیوی (دوز کاهش یافته اینترفرون طولانی اثر و ریبویرین)

## درمان نگهدارنده طولانی مدت توصیه می‌شود.

واکسولیت پوسنی و گلو مورو لوفریت مرتبط با هیپاتیت C مزمن

## درمان نگهدارنده طولانی مدت برای کسانی که پاسخ نمی‌دهند توصیه نمی‌شود.

## درمان ضد ویروسی توصیه نمی‌شود

سیروز جبران نشده (به جز شاید در مراکز پیوندی که تجربه بالایی در مورد درمان با دوز پایین و به تدریج بالا رونده ضد ویروسی تا رسیدن به HCV RNA غیر قابل شناسایی قبل از پیوند دارند، نتایج متفاوت بوده است)  
حاملگی (به دلیل ترانژن بودن ریبویرین)  
موارد منع استفاده از داروهای ضد ویروسی

## رژیم‌های درمانی

### ژنوتیپ ۱ HCV

بدون درمان (تالایوپر و بوسپرویر) و عود قبلی (تالایوپر)

اینترفرون  $\alpha 2a$  طولانی اثر،  $180 \mu g$  هفتگی به اضافه ریبویرین،  $1000 \text{ mg/d}$  (وزن کمتر از  $75 \text{ kg}$ ) تا  $1200 \text{ mg/d}$  (وزن بیشتر یا مساوی  $75 \text{ kg}$ ) یا اینترفرون  $\alpha 2b$  طولانی اثر،  $1.5 \mu g/kg$  هفتگی به اضافه ریبویرین،  $800 \text{ mg/d}$  (برای وزن زیر  $65 \text{ kg}$ )،  $1000 \text{ mg/d}$  (برای وزن  $65-85 \text{ kg}$ )،  $1200 \text{ mg/d}$  (برای وزن  $85-105 \text{ kg}$ ) یا  $1400 \text{ mg/d}$  (برای وزن بیشتر از  $105 \text{ kg}$ )  
به علاوه درمان بر اساس پاسخ با یک مهار کننده پروتئاز:

بوسپرویر  $800 \text{ mg}$  سه بار در روز به همراه غذا بعد از ۴ هفته درمان با PEG IFN - ریبویرین

● بیماران با HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته ۸ و ۲۴ باید تا هفته ۲۸ درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) (۴ هفته PEG IFN - ریبویرین و سپس ۲۴ هفته درمان ۳ دارویی) دریافت کنند؛ بیمارانی که در هفته ۴ HCV RNA قابل شناسایی دارند، ادامه درمان تا ۴۸ هفته (۴ هفته PEG IFN - ریبویرین و سپس ۴۴ هفته درمان ۳ دارویی) لازم است. بدین ترتیب SVR افزایش خواهد یافت.

اندیکاسیون‌ها و موارد توصیه شده برای انجام درمان ضدویروسی برای هیپاتیت C مزمن<sup>a</sup> (ادامه)

- بیمارانی که در هفته ۸، HCV RNA قابل شناسایی دارند و در هفته ۲۴، HCV RNA قابل شناسایی نیست، باید درمان سه دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) را تا هفته ۳۶ (هفته PEG IFN-۳۲ ریبویرین و سپس ۳۲ هفته درمان سه دارویی) دریافت کنند و سپس ۱۲ هفته PEG-ریبویرین دریافت کنند (کل دوره درمان، ۴۸ هفته).
- در بیمارانی مبتلا به سیروز که تا به حال درمان دریافت نکرده‌اند و در هفته ۸ و ۲۴، HCV RNA غیر قابل شناسایی دارند باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) تا هفته ۴۸ ادامه پیدا کند (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین و سپس ۴۴ هفته درمان ۳ دارویی).
- قوانین توقف درمان با توجه به مؤثر نبودن آن:  $HCV RNA \geq 100 IU/mL$  در هفته ۱۲ یا هر HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۲۴.

یا

- تالپرویر ۷۵۰ mg سه بار در روز همراه با غذای جرب، شروع در ابتدای درمان بدون آغاز درمان با PEG IFN-ریبویرین
- بیمارانی با HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته‌های ۴ و ۱۲ باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، تالپرویر) را برای ۱۲ هفته دریافت کنند و سپس PEG IFN-ریبویرین برای ۱۲ هفته، مجموعاً ۲۴ هفته
- بیمارانی با HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۴ و ۱۲ و غیر قابل شناسایی در هفته ۲۴ باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، تالپرویر) را برای ۱۲ هفته و سپس PEG IFN-ریبویرین را برای ۳۶ هفته دریافت کنند (مجموعاً ۴۸ هفته)
- بیمارانی مبتلا به سیروز که تاکنون درمان دریافت نکرده‌اند و در هفته ۴ و ۱۲ HCV RNA غیر قابل شناسایی دارند باید برای ۱۲ هفته درمان سه دارویی و سپس برای ۳۶ هفته PEG IFN-ریبویرین دریافت کنند (مجموعاً ۴۸ هفته)
- قوانین توقف درمان با توجه به مؤثر نبودن آن:  $HCV RNA > 100 IU/mL$  در هفته ۴ یا ۱۲ یا هر HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۲۴.

## افراد که تاکنون درمان دریافت کرده‌اند

- PEG IFN- $\alpha 2a$  ۱۸۰  $\mu g$  هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن  $1000 mg/d$  ( $< 75 kg$ ) تا  $1200 mg/d$  ( $\geq 75 kg$ ) یا
- PEG IFN- $\alpha 2b$  ۱/۵  $\mu g/kg$  هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن  $800 mg/d$  ( $\leq 65 kg$ ) یا  $1000 mg/d$  ( $65-85 kg$ ) یا  $1200 mg/d$  ( $85-105 kg$ ) یا  $1400 mg/d$  ( $> 105 kg$ )

به علاوه یک مهار کننده پروتئاز شامل هر یک از موارد زیر:

- درمان بر اساس پاسخ با بوسپرویر ۸۰۰ mg سه بار در روز همراه با غذا که بعد از ۴ هفته از شروع درمان با PEG IFN-ریبویرین آغاز می‌شود.
- در موارد عود یا پاسخ نسبی قبلی (کاهش HCV RNA به اندازه  $\geq 2 \log$ ، در طول درمان قبلی)، بر اساس الگوریتم مبتنی بر پاسخ ذیل؛ در مورد عدم پاسخ قبلی (کاهش HCV RNA  $< 2 \log$ ، در طول درمان قبلی)، یک دوره کامل ۴۸ هفته‌ای (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین برای شروع و سپس ۴۴ هفته درمان سه دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) توصیه می‌شود.
- بیمارانی با HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته‌های ۸ و ۲۴ باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) تا هفته ۳۶ (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین و سپس ۳۲ هفته درمان ۳ دارویی) دریافت کنند. در صورتی که HCV RNA در هفته ۴ قابل شناسایی باشد، ادامه درمان تا هفته ۴۸ (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین و سپس ۴۴ هفته درمان ۳ دارویی) می‌تواند میزان پاسخ حفظ شده را افزایش دهد.
- در بیمارانی با HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۸ و غیر قابل شناسایی در هفته ۲۴ باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) تا هفته ۳۶ (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین و سپس ۳۲ هفته درمان ۳ دارویی) انجام شود و سپس دوباره به مدت ۱۲ هفته PEG IFN-ریبویرین را دریافت کنند. (مجموعاً ۴۸ هفته)

- در بیمارانی مبتلا به سیروز که قبلاً دارو دریافت کرده‌اند و در هفته ۸ و ۲۴، HCV RNA قابل شناسایی دارند باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر) تا هفته ۴۸ (۴ هفته PEG IFN-ریبویرین و سپس ۴۴ هفته درمان سه دارویی) ادامه یابد.

- قوانین توقف درمان با توجه به مؤثر نبودن آن:  $HCV RNA \geq 100 IU/mL$  در هفته ۱۲ یا هر گونه HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۲۴

یا

- تالپرویر ۷۵۰ mg سه بار در روز همراه با غذای جرب در شروع دوره درمانی بدون تجویز PEG IFN-ریبویرین در ابتدای دوره و بدون رویکرد مبتنی بر پاسخ؛ به این معنی که تمام بیمارانی بدون توجه به پاسخ زودرس دوره ۴۸ هفته‌ای دریافت کنند.
- در موارد عود قبلی، رویکردهای مربوط به افرادی که قبلاً دارو دریافت نکرده‌اند را دنبال کنید.
- در موارد پاسخ نسبی یا عدم پاسخ به درمان باید درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، تالپرویر) برای ۱۲ هفته تجویز شود و سپس ۳۶ هفته PEG IFN و ریبویرین دریافت شود (مجموعاً ۴۸ هفته)

- قوانین توقف درمان با توجه به مؤثر نبودن آن:  $HCV RNA > 100 IU/mL$  در هفته ۴ یا ۱۲ یا هر HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۲۴

- در بیماری که زئونیت<sup>b</sup> هیپاتیت C را دارد اما درمان مهار کننده پروتئاز در دسترس نیست با ممنوعیت دارد: ۴۸ هفته درمان
- PEG IFN- $\alpha 2a$  ۱۸۰  $\mu g$  هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن  $1000 mg/d$  ( $< 75 kg$ ) تا  $1200 mg/d$  ( $\geq 75 kg$ ) یا PEG IFN- $\alpha 2b$  ۱/۵  $\mu g/kg$  هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن  $800 mg/d$  ( $\leq 65 kg$ ) یا  $1000 mg/d$  ( $65-85 kg$ ) یا  $1200 mg/d$  ( $85-105 kg$ ) یا  $1400 mg/d$  ( $> 105 kg$ )

جدول ۷-۳۶۲ اندیکاسیون ها و موارد توصیه شده برای انجام درمان ضد ویروسی برای هیاتیت C مزمن<sup>a</sup> (ادامه)  
( $> 150 \text{ kg}$ )

## HCV ژنوتیپ ۴: ۴۸ هفته درمان PEG IFN - ریبویرین

PEG IFN- $\alpha 2a$  ۱۸۰  $\mu\text{g}$  هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن ۱۰۰۰ mg/d ( $< 75 \text{ kg}$ ) تا ۱۲۰۰ mg/d ( $\geq 75 \text{ kg}$ ) یا  
PEG IFN- $\alpha 2b$  ۱/۵ mg/kg هر هفته به علاوه ریبویرین بر اساس وزن ۸۰۰ mg/d ( $\leq 65 \text{ kg}$ )، ۱۰۰۰ mg/d ( $65-85 \text{ kg}$ )، ۱۲۰۰ mg/d ( $85-105 \text{ kg}$ ) یا ۱۴۰۰ mg/d ( $> 150 \text{ kg}$ )

- در بیمارانی که در هفته ۱۲ به EVR نمی رسد درمان باید متوقف شود
- بیمارانی که به EVR می رسند باید دوباره در هفته ۲۴ بررسی شوند و در صورتی که HCV RNA همچنان قابل شناسایی باشد درمان باید متوقف شود.

## HCV ژنوتیپ های ۲ و ۳: ۲۴ هفته درمان

اینترفرون  $\alpha 2a$  طولانی اثر، ۱۸۰  $\mu\text{g}$  هفتگی به اضافه ریبویرین ۸۰۰ mg/d یا  
اینترفرون  $\alpha 2b$  طولانی اثر، ۱/۵ mg/kg هفتگی به اضافه ریبویرین ۸۰۰ mg/d (در بیمارانی دارای ژنوتیپ ۳ که مبتلا به فیروز پیشرفته و/ یا دارای مقادیر بالای HCV RNA هستند، ممکن است یک دوره کامل درمانی ۴۸ هفته ای ارجح باشد)  
برای بیمارانی که به طور همزمان مبتلا به عفونت HIV هستند: صرف نظر از نوع ژنوتیپ، ۴۸ هفته، ۱۸۰  $\mu\text{g}$  اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2a$  به طور هفتگی یا ۱/۵ mg/kg اینترفرون طولانی اثر  $\alpha 2b$  به علاوه حداقل ۸۰۰-۶۰۰ mg ریبویرین به طور روزانه (در صورت تحمل بیمار، مقدار را می توان بر اساس وزن تا ۱۰۰۰ تا ۱۴۰۰ میلی گرم افزایش داد) می توان از مهار کننده های پروتاز برای ژنوتیپ ۱ استفاده کرد؛ با این حال، به علت مداخلات دارویی احتمالی بین مهار کننده های پروتاز HCV و داروهای ضد ویروسی HIV، باید در بیمارانی مبتلا به HIV و HCV، مهار کننده های پروتاز HCV با احتیاط تجویز شود. در صورتی که از مهار کننده های پروتاز استفاده می شود. یک دوره ۴۸ هفته ای بدون توجه به پاسخ توصیه می شود. در مورد بوسپرویر، ۴ هفته شروع درمان با PEG IFN - ریبویرین و سپس ۴۴ هفته درمان سه دارویی (PEG IFN، ریبویرین، بوسپرویر). در مورد تلابرویر، ۱۲ هفته درمان ۳ دارویی (PEG IFN، ریبویرین، تلابرویر) و سپس ۳۶ هفته PEG IFN - ریبویرین توصیه می شود. قوانین توقف درمان با توجه به مؤثر نبودن آن مانند موارد بالا.

## ویژگی های مرتبط با کاهش پاسخدهی

پلی مورفیسم نوکلئوتید منفرد (SNP) آلل T (برخلاف آلل C) در جایگاه *IL28B*  
ژنوتیپ ۱a (در مقایسه با ۱b)  
سطح HCV-RNA بالا (بیش از ۸۰۰,۰۰۰ IU/mL)<sup>b</sup>  
فیروز پیشرفته (فیروز بل زنده، سیروز)  
بیماری طولانی مدت  
سن بیشتر از ۴۰ سال<sup>b</sup>  
تنوع شبه گونه ای بالای HCV  
سرکوب ایمنی  
سیاهپوستان (نژاد آفریقایی - آمریکایی)  
نژاد لاتینی تبار  
چاقی  
استانوز کبدی

مقاومت به انسولین، تیپ II دیابت شیرین<sup>b</sup>

عدم رعایت دقیق درمان (مصرف دوزهای پایین تر، و کم کردن طول درمان)

در مورد بوسپرویر: کاهش یک لگاریتم در HCV RNA در طول ۴ هفته اول درمان PEG IFN - ریبویرین

در مورد درمان با مهار کننده پروتاز: فقدان پاسخ سریع و پرولوزیک (eRVR)، یعنی HCV RNA قابل شناسایی در هفته ۴ و ۱۲ در مورد تلابرویر؛ در هفته ۸ و ۲۴ در مورد بوسپرویر

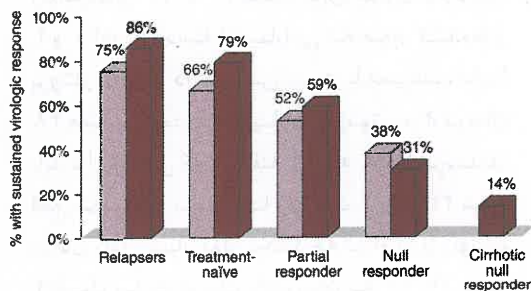
a. در زمانی که این فصل زیر چاپ بود، ۲ داروی اضافی دیگر هم برای هیاتیت C تأیید شد، Sofosbuvir و Simeprevir برای درمان های به روز به [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org) مراجعه کنید.

b. اثر کمتری دارد در بیمارانی که تحت درمان با مهار کننده های پروتاز هستند.

مخفف ها: ALT، آلانین آمینوترانسفراز - HCV، ویروس هیاتیت C - IFN، اینترفرون - PEG IFN، اینترفرون Pegylated IU، واحد بین المللی (IU/mL) معادل تقریباً ۲/۵ کی در هر mL است.

شروع درمان با PEG IFN و ریبویرین و سپس ۲۴ تا ۳۲ هفته درمان ۳ دارویی تشکیل می‌شود. طول مدت درمان بستگی به رسیدن به معیارهای اصلی HCV RNA (غیر قابل شناسایی در هفته‌های ۸ و ۲۴) دارد؛ در صورتی که HCV RNA در هفته ۸ قابل شناسایی باشد اما در هفته ۲۴ قابل شناسایی نباشد، بعد از ۳۶ هفته درمان (۴ هفته PEG IFN و ریبویرین و ۳۲ هفته درمان ۳ دارویی)، یک دوره درمان نگهدارنده ۱۲ هفته‌ای دیگر با PEG IFN و ریبویرین توصیه می‌شود. در مورد افرادی که به درمان قبلی پاسخ نسبی داده‌اند یا پاسخ ندهاده‌اند، یک دوره کامل ۴۸ هفته‌ای تلاپرویر (بدون دوره شروع با PEG IFN و ریبویرین، بدون توجه به پاسخ) توصیه می‌شود؛ در مورد بوسپرویر، در ابتدا ۴ هفته درمان با PEG IFN و ریبویرین و سپس درمان مبتنی بر پاسخ انجام می‌شود. (۳۲ هفته درمان ۳ دارویی در صورتی که HCV RNA در هفته ۸ و ۲۴ غیر قابل شناسایی باشد؛ یا در صورتی که HCV RNA در هفته ۸ قابل شناسایی (و نیز قابل شناسایی در هفته ۲۴) باشد، ۳۲ هفته درمان ۳ دارویی و سپس ۱۲ هفته درمان نگهدارنده با PEG IFN و ریبویرین). در مورد بیماران مبتلا به سیروز (و هر بیماری که بوسپرویر دریافت می‌کند و در هفته ۴، HCV RNA در حد یک لوگاریتم کاهش نیافته است) دوره ۴۸ هفته‌ای درمان بدون توجه به پاسخ باید در نظر گرفته شود.

پایش HCV RNA پلاسما در ارزیابی پاسخ به درمان ضروری است. هدف درمان، ریشه کنی HCV RNA می‌باشد که با فقدان HCV RNA توسط PCR ۶ ماه بعد از توقف درمان (SVR) پیش بینی می‌شود. زمانی که درمان مبتنی بر PEG IFN و ریبویرین بود، عدم رسیدن به کاهش در حد ۲ لوگاریتم در HCV RNA تا هفته ۱۲ درمان (EVR)، نشان دهنده عدم احتمال رسیدن به SVR در ادامه درمان بود. در صورتی که PEG IFN و ریبویرین قسمتی از رژیم مبتنی بر مهار کننده پروتئاز باشند، HCV RNA باید در ابتدای درمان، در هفته‌های ۴، ۸ (در مورد بوسپرویر)، ۱۲ و ۲۴ اندازه‌گیری شود تا پاسخ به



**شکل ۳-۳۶۲** بیشترین اثر (پاسخ‌های ویرولوژیک حفظ شده، SVR) تلاپرویر (ستون‌های پر رنگ) و بوسپرویر (ستون‌های کمرنگ) که در کارآزمایی‌های بالینی فاز III گزارش شده است.

چرا که طول دوره درمان و داروهای مورد استفاده بر اساس ژنوتیپ مشخص می‌شوند. PEG IFN و ریبویرین اساس درمان را در تمام ژنوتیپ‌های HCV تشکیل می‌دهند. بیماران با ژنوتیپ ۱ باید در صورت دسترسی و عدم ممنوعیت، مهار کننده پروتئاز (تلاپرویر یا بوسپرویر) نیز دریافت کنند (جدول ۷-۳۶۲). AASLD و EASL در مورد عفونت هپاتیت C مزمن با ژنوتیپ ۱، راهکارهای درمانی را در سال ۲۰۱۱ منتشر کردند که منعکس کننده اندیکاسیون‌های مصوب FDA در مورد مهار کننده‌های پروتئاز می‌باشد، و در سال ۲۰۱۲، تفاهم نامه ایالات متحده و فرانسه منتشر شد. به منظور درمان بیمارانی که تاکنون دارو دریافت نکرده‌اند، و درمورد کسانی که عود قبلی داشته‌اند، درمان مبتنی بر پاسخ با تلاپرویر و بوسپرویر توصیه می‌شود. رژیم درمانی تلاپرویر شامل ۱۲ هفته درمان ۳ دارویی و سپس ۱۲ تا ۳۶ هفته درمان نگهدارنده با PEG IFN و ریبویرین می‌باشد. طول دوره درمان بستگی به رسیدن به معیارهای RVR و وسیع (HCV RNA غیر قابل شناسایی در هفته‌های ۴ و ۱۲) دارد. رژیم درمانی مبتنی بر بوسپرویر از ۴ هفته

ژنوتیپ HCV. طول مدت درمان با PEG IFN و ریبویرین را مشخص می‌کند. طول درمان برای ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، ۲۴ هفته و برای بیماران با ژنوتیپ ۱ و ۴ (در آن دسته از بیمارانی که مهارکننده‌های پروتئاز برایشان در دسترس نیست یا ممنوعیت دارد) ۴۸ هفته می‌باشد. برای بیماران با ژنوتیپ ۴، درمان باید برای کسانی که در هفته ۱۲ به EVR نرسیدند، قطع شود. برای بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳، ۲۴ هفته درمان کامل بسیار مؤثر بوده گرچه در افراد با ژنوتیپ ۲ طول مدت درمان را می‌توان به ۱۶-۱۲ هفته مخصوصاً وقتی که سطح ویرومی پایینی داشته و به RVR رسیده و درمان را هم به خوبی تحمل نمی‌کنند، کاهش داد. همچنین برای بیماران با ژنوتیپ ۳ که فیروز پیشرفته و / یا سطح پایه ویرومی بالایی دارند، افزایش طول درمان به ۴۸ هفته را باید در نظر داشت. چنانچه در بالا ذکر شد، فقدان افت ۲ لگاریتمی HCV RNA در هفته ۱۲ (پاسخ ویروس‌شناختی اولیه یا EVR) احتمال رسیدن به SVR را کم می‌کند. بنابراین اندازه‌گیری HCV RNA در هفته ۱۲ به طور رویتین توصیه می‌شود (شکل ۲-۳۶۲) و در صورت عدم دستیابی به EVR درمان را می‌توان قطع نمود. بیماران با ژنوتیپ ۴ که به EVR می‌رسند ( $\geq 2$  لگاریتم کاهش در HCV RNA) ولی هنوز HCV RNA در هفته ۲۴ قابل شناسایی است، رسیدن به SVR نامحتمل بوده و درمان را باید قطع نمود. هر چند میزان پاسخ در بیمارانی که پیش از درمان، واجد برخی متغیرها هستند پایین‌تر است، ولی گزینش بیمار برای درمان نباید براساس علایم، ژنوتیپ، سطح HCV-RNA، شیوه ابتلا به هپاتیت C، یا فیروز پیشرفته کبدی باشد. بیماران مبتلا به سیروز ممکن است به درمان پاسخ دهند و نباید از زمره کاندیدهای درمان کنار گذاشته شوند. در مورد بیمارانی که با تلاپرویر و بوسپویر درمان می‌شوند، پزشک معالج باید در مورد اثرات منفی ژنوتیپ non-CIL28B و فیروز پیشرفته بر روی نتایج به بیمار توضیح دهد.

بیمارانی که پس از یک دوره تک درمانی با اینترفرون دچار عود شده‌اند (شکل ۲-۳۶۲)، کاندید

درمان ارزیابی شود و تصمیم راجع به طول دوره درمان گرفته شود (درمان مبتنی بر پاسخ). ۱۲ و ۲۴ هفته بعد از درمان نیز باید HCV RNA اندازه‌گیری شود. قوانین توقف درمان برای جلوگیری از پدیدار شدن مقاومت اهمیت دارند. در صورتی که HCV RNA در هفته ۴ یا ۱۲ درمان با تلاپرویر بیش از ۱۰۰۰ IU/mL باشد (یا در هفته ۲۴ قابل شناسایی باشد)، یا HCV RNA در هفته ۱۲ درمان با بوسپویر  $\geq 100$  IU/mL باشد (یا در هفته ۲۴ قابل شناسایی باشد) درمان باید متوقف شود.

### اندیکاسیون‌های درمان ضدویروسی

بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن یا با بدون افزایش آمینوترانسفراز که سطوح قابل ردیابی HCV RNA در سرم داشته و هپاتیت مزمن آنها حداقل واجد درجه و مرحله متوسط باشد (فیروز پورت یا فیروز پل‌زننده)، کاندید درمان ضدویروسی با اینترفرون طولانی‌اثر به اضافه ریبویرین هستند. اکثر صاحب‌نظران در مورد بیماران دارای ژنوتیپ‌های ۲ و ۳، ۸۰۰ mg، ریبویرین برای هر دو نوع PEG IFN و برای ژنوتیپ ۱ (و ۴) ۱۲۰۰-۱۰۰۰ mg ریبویرین بر اساس وزن (وقتی که PEG IFN $\alpha$ -2a استفاده شود) یا ۸۰۰-۱۴۰۰ mg ریبویرین (وقتی که PEG IFN $\alpha$ -2b استفاده شود) را توصیه می‌کنند مگر اینکه مصرف ریبویرین ممنوع باشد (جدول ۷-۳۶۲). در مورد بیماران با ژنوتیپ ۱، از PEG IFN و ریبویرین به همراه مهارکننده‌های پروتئاز استفاده می‌شود (جدول ۷-۳۶۲). اگرچه بیماران با سطح طبیعی و پایدار ALT معمولاً از نظر بافت‌شناختی پیشرفت نکرده و یا خیلی به آهستگی پیشرفت می‌کنند، اما همانند بیماران دارای سطوح افزایش یافته ALT پاسخ خوبی به درمان می‌دهند. بنابراین، اگرچه می‌توان این افراد را بدون درمان فقط تحت نظر گرفت، ولی به طور بالقوه نامزد درمان ضدویروسی هستند. همان‌طور که گفته شد، درمان با اینترفرون، میزان بقا، و بقای بدون عوارض را بهبود می‌بخشد و سیر پیشرفت فیروز را کند می‌کند. و موجب پسرفت آن می‌شود.

ترکیب با ریبویرین که به صورت شایع در این موارد استفاده می‌شود، هیچ‌گونه برتری بر درمان تک دارویی با PEG IFN ندارد، و استفاده از مهار کننده‌های پروتئاز جدید برای درمان هپاتیت C حاد تأیید نشده است (فصل ۳۶۰). در بیمارانی که از نظر بیوشیمیایی و بافت‌شناختی، مبتلا به هپاتیت مزمن C خفیف هستند، سرعت پیشرفت بیماری آهسته است و می‌توان آنها را بدون درمان، تحت نظر گرفت. با این وجود، این بیماران به خوبی بیماران با سطح ALT بالا و هپاتیت پیشرفته‌تر از نظر بافت‌شناختی، به درمان ترکیبی اینترفرون طولانی‌اثر به علاوه ریبویرین یا درمان ۳ دارویی با درمان مبتنی بر پروتئاز (در مورد ژنوتیپ ۱) پاسخ می‌دهند. بنابراین درمان این بیماران نیز حائز اهمیت است و تصمیم‌گیری براساس عوامل همچون انگیزش بیمار، ژنوتیپ، مرحله فیروز، سن و بیماری‌های همراه گرفته می‌شود. بیوپسی کبد پیش از درمان برای ارزیابی درجه و مرحله بافت‌شناختی، اطلاعات قابل توجهی را در مورد پیشرفت هپاتیت C در گذشته فراهم می‌کند و دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده برای پیشرفت بیماری در آینده بوده و می‌تواند عوامل بافت‌شناختی مثل استئاتوز (کبد چرب) و مرحله فیروز را که می‌تواند بر پاسخ به درمان مؤثر باشد، مشخص کند. با پیشرفت درمان برای بیماران با طیف وسیع از نظر وخامت بافت‌شناختی و با متداول شدن شاخص‌های آزمایشگاهی و تصویربرداری غیرتهاجمی فیروز، طبق نظر برخی صاحب‌نظران مخصوصاً در اروپا ارزش انجام بیوپسی کبد پیش از درمان، کمتر از گذشته است و توصیه نمی‌شود. از طرف دیگر، شاخص‌های سرمی فیروز از دقت قابل قبولی برخوردار نیستند و یافته‌های بافت‌شناختی اطلاعات پیش‌بینی‌کننده مهمی را به پزشک و بیمار می‌دهند. بنابراین، گرچه توافق وجود ندارد اما هنوز انجام بیوپسی پیش از درمان اطلاعات مفیدی در اختیار گذاشته و توصیه می‌شود.

بیماران مبتلا به سیروز جبران شده ممکن است به درمان پاسخ دهند هر چند احتمال پاسخ پایدار آنها

درمان مجدد با اینترفرون طولانی‌اثر (pegylated) به اضافه ریبویرین می‌باشند (یعنی، به رژیم درمانی مؤثرتری نیاز دارند). این رویکرد در حال حاضر برای بیماران با ژنوتیپ ۲، ۳ یا ۴ به کار برده می‌شود اما برای بیماران با ژنوتیپ ۱، ترکیب داروهای مهار کننده پروتئاز / PEG IFN / ریبویرین اندیکاسیون دارد. بیماران با ژنوتیپ‌های ۲، ۳ یا ۴ که به دوره تک درمانی قبلی با اینترفرون پاسخ نداده‌اند، درمان مجدد با اینترفرون به تنهایی یا ترکیب اینترفرون و ریبویرین بعید است، پاسخ پایدار ویروس شناختی نشان دهند؛ اما یک دوره درمان ترکیبی با اینترفرون طولانی‌اثر به اضافه ریبویرین ممکن است ارزشمند باشد، اما پاسخ پایدار ویروس شناختی در کمتر از ۲۰-۱۵٪ بیماران مشاهده می‌شود. پاسخهای پایدار ویروس شناختی به درمان مجدد افرادی که قبلاً پاسخ نداده بودند<sup>۱</sup>، بیشتر در کسانی محتمل است که قبلاً هرگز ریبویرین دریافت نکرده باشند، ژنوتیپ ۲ و ۳ داشته باشند، سطوح HCV-RNA آنها بیش از درمان پایین باشد، و مبتلا به سیروز نباشند. احتمال پاسخ به درمان مجدد در سیاهپوستان امریکا، کسانی که در دوره درمانی پیشین نتوانسته‌اند به کاهش پایدار HCV-RNA دست پیدا کنند، (null responders، شکل ۲-۳۶۲) و کسانی که قبلاً نیاز به کاهش دوز ریبویرین پیدا کرده باشند، کمتر است. رویکردهای بالقوه برای افزایش پاسخ‌دهی به اینترفرون طولانی‌اثر / ریبویرین در افرادی که پیش از این به درمان پاسخ نداده‌اند، عبارت‌اند از دوره درمان طولانی‌تر، مقادیر بالاتر اینترفرون طولانی‌اثر یا ریبویرین و یا هر دو، و انتخاب یک فراورده اینترفرونی دیگر. با این حال، همان‌طور که گفته شد، همه این روش‌ها تأثیر اندکی دارند. در بیماران با ژنوتیپ ۱ که بعد از درمان عود کرده‌اند یا به درمان قبلی تک دارویی با IFN یا ترکیب PEG IFN و ریبویرین پاسخ نداده‌اند، باید رژیم مبتنی بر مهار کننده پروتئاز آغاز شود، مگر این که در دسترس نباشد یا ممنوعیت داشته باشد (جدول ۷-۳۶۲).

بیماران مبتلا به هپاتیت C حاد لازم است که هر چه زودتر تحت درمان با PEG IFN قرار گیرند؛

زمان نامشخص برای این گروه توصیه می‌شود. (با توجه به گزارشات درمان مبتنی بر IFN، در حال حاضر اندیکاسیونی برای درمان طولانی مدت مهار کننده پروتئاز وجود ندارد. گزارشهای نامعتبر نشان داده‌اند که درمان ضدویروسی ممکن است در پورفیری دیررس پوستی یا لیکن پلان مرتبط با هپاتیت C مؤثر باشد.

در بیماران با عفونت همزمان HCV/HIV، هپاتیت C پیشرونده‌تر و شدیدتر از بیمارانی است که فقط مبتلا به عفونت HCV هستند. اگرچه بیماران با عفونت همزمان HCV/HIV به درمان ضدویروسی برای هپاتیت C پاسخ می‌دهند، این پاسخ به خوبی گروه دوم نیست. چهار کارآزمایی ملی و بین‌المللی بزرگ مربوط به درمان ضدویروسی در بیماران دارای عفونت همزمان HCV/HIV، نشان داده‌اند که PEG IFN (هم  $\alpha 2a$  و هم  $\alpha 2b$ ) به علاوه ریباویرین (مقادیر روزانه از دوزهای ثابت ۸۰۰-۶۰۰ mg تا ۱۲۰۰-۱۰۰۰ mg براساس وزن)، بهتر از رژیم IFN استاندارد است؛ لیکن، میزان پاسخ‌های پایدار نسبت به بیماران با عفونت HCV تنها، کمتر بوده و طیف آن از ۱۴ تا ۳۸ در مورد بیماران با ژنوتیپ‌های ۱ و ۴ و از ۴۴ تا ۷۳٪ در مورد بیماران با ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ متغیر بود. در سه کارآزمایی بزرگتر، تمام بیماران و از جمله آن‌هایی که دارای ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ بودند، برای یک دوره کامل ۴۸ هفته‌ای تحت درمان قرار گرفتند. به علاوه، میزان تحمل درمان در بیماران دارای عفونت همزمان HCV/HIV کمتر از بیماران مبتلا به HCV تنها بود؛ بدین معنی که درمان بدلیل عوارض جانبی در ۱۲-۳۹٪ بیماران قطع شد. بر پایه این کارآزمایی‌ها، PEG IFN هفتگی به علاوه ریباویرین روزانه با مقادیر حداقل ۸۰۰-۶۰۰ mg (که در صورت تحمل بیمار می‌توان مقدار آن را تا دوز کامل براساس وزن مشابه دوزهای توصیه شده برای بیماران با عفونت HCV تنها افزایش داد)، بدون توجه به نوع ژنوتیپ برای یک دوره کامل ۴۸ هفته‌ای توصیه می‌شود. یک توصیه جایگزین برای تجویز مقادیر ریباویرین، توسط کنفرانس توافق اروپایی انتشار یافت و

کمتر از افراد غیر سیروزی است. بهبود بقا به دنبال درمان ضدویروسی موفق، نشان داده شده است. به همین ترتیب، هر چند چندین مطالعه گذشته‌نگر نشان داده‌اند که درمان ضدویروسی در بیماران سیروزی مبتلا به هپاتیت مزمن C، مستقل از نتیجه درمان به تنهایی شیوع کارسینوم سلول کبدی را کم می‌کند، اما شاید خود درمان مؤثر نبوده بلکه پیشرفته نبودن بیماری در سیروزی‌های درمان شده، موجب کاهش شیوع کارسینوم سلول کبدی در گروه درمان شده، گردیده است؛ مطالعات آینده‌نگر که باید به این پرسش پاسخ دهند فایده‌ای را نشان نداده‌اند مگر اینکه پاسخ پایدار ویروس‌شناختی ایجاد شده باشد. بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده، کاندید درمانهای ضدویروسی با اینترفرون نیستند اما باید برای پیوند کبد ارجاع داده شوند. بعضی از مراکز پیوند کبد، انجام درمان ضدویروسی با مقادیر پایین را (که به تدریج بر مقدار آن افزوده می‌شود) برای ریشه‌کنی ویروسی هپاتیت C پیش از پیوند کبد مورد ارزیابی قرار داده‌اند و نشان داده شده که چنین درمانی خطر عفونت مجدد پس از پیوند کبد را کاهش می‌دهد ولی مرتفع نمی‌سازد. پس از پیوند کبد برای بیماری کبدی مرحله نهایی که توسط هپاتیت C ایجاد شده است، هپاتیت C عود می‌کند و سرعت پیشرفت بیماری، پُرشتاب‌تر از بیماران دارای ایمنی سالم است (فصل ۳۶۸)؛ روش درمانی فعلی با اینترفرون طولانی‌اثر و ریباویرین در بیشتر بیماران ناموفق است اما تلاش برای کم کردن سرکوب ایمنی مفید است. تجربه اولیه از درمان مبتنی بر مهار کننده پروتئاز تشویق کننده است، اما مهار CYP3A4 توسط مهار کننده‌های پروتئاز می‌تواند موجب افزایش قابل توجه مهار کننده‌های کلسی‌نورین سرکوبگر ایمنی (به‌خصوص تاکرولیموس) شود، که نیاز به پایش دقیق دارد و می‌تواند بسیار چالش برانگیز باشد. واسکولیت پوستی و کلیوی که در کرایوگلوبولینمی مختلط اساسی ناشی از HCV دیده می‌شود. (فصل ۳۶۰) ممکن است به درمان ضد ویروسی پاسخ دهد، اما پاسخهای پایدار پس از قطع درمان بندرت دیده می‌شوند، بنابراین درمان درازمدت و شاید برای مدت

در ۴۰ نفر از بین ۶۴ نفر (۶۳٪)، در مقایسه با ۱۰ نفر از بین ۳۴ بیمار شاهد (۲۹٪) درمان شده با PEG IFN - ریباویرین شد. در مجموع ۹۸ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند که همگی درمان ضد رتروویروسی نیز دریافت می‌کردند. بنابراین به عنوان استاندارد اولیهٔ مراقبت، اگر چه در درمان با PEG IFN - ریباویرین، احتمال SVR در بیماران مبتلا به HIV و HCV همزمان نسبت به بیماران مبتلا به HCV کمتر است اما در درمان با رژیم‌های مبتنی بر مهار کننده پروتاز، میزان SVR در این دو گروه قابل مقایسه است.

در بیماران مبتلا به عفونت HIV/HCV ریباویرین می‌تواند باعث تقویت سمیت didanosine (به عنوان مثال، اسیدوز لاکتیک)، و تقویت آتروفی چربی Stavudine شود، و Zidovudine می‌تواند باعث بدتر شدن آنمی همولیتیک مرتبط با ریباویرین شود. بنابراین از این ترکیبات دارویی باید پرهیز شود.

بیماران با سابقه‌ای از مصرف مواد مخدر تزریقی و اعتیاد به الکل را می‌توان به طور موفقیت آمیزی از نظر هپاتیت مزمن C درمان کرد که ترجیحاً باید همراه با برنامه‌های ترک اعتیاد مواد مخدر و الکل باشد. به دلیل دفع کلیوی ریباویرین، بیماران با بیماری کلیوی مرحله پایانی و از جمله آن‌هایی که تحت دیالیز قرار می‌گیرند (دیالیز ریباویرین را تصفیه نمی‌کند)، نامزد دریافت ریباویرین نیستند. گزارش‌های نادری، حاکی از این هستند که می‌توان از ریباویرین در مقادیر پایین‌تر استفاده کرد، ولی شیوع کم‌خونی بسیار بالاست و داده‌های مربوط به کارایی این درمان، اندک هستند. در صورت درمان بیماران مبتلا به نارسایی کلیه (GFR < 60 ml/min) دوز PEG IFN $\alpha$ 2a باید از ۱۸۰ به ۱۳۵  $\mu$ g/kg هفتگی و PEG IFN $\alpha$ 2b از ۱/۵ به ۱  $\mu$ g/kg هفتگی کاهش داده شود. به طور مشابهی دوز ریباویرین روزانه در این گروه باید به ۸۰۰-۲۰۰ mg (در صورت نیاز به همودیالیز یا اصلاً استفاده نشود و یا در دوزهای خیلی پایین استفاده شود) کاهش یابد. هنوز رژیم درمانی بهینه و نیز بهترین کارایی درمان در این گروه از بیماران مشخص نیست.

شامل مقادیر استاندارد و براساس وزن ۱۲۰۰-۱۰۰۰ mg برای ژنوتیپ‌های ۱ و ۴، اما ۸۰۰ mg برای ژنوتیپ‌های ۲ و ۳ می‌شد. کارآزمایی پایایی مقایسهٔ درمان ریباویرین - PEG IFN در عفونت همزمان HCV/HIV، کارایی غیرقابل تشخیص از نظر آماری دو نوع PEG IFN را نشان داد گرچه مختصری در مورد PEG IFN $\alpha$ 2a بیشتر بود. SVR در مورد PEG IFN $\alpha$ 2b در ۲۸٪ و در مورد PEG IFN $\alpha$ 2a در ۳۲٪ بیماران با ژنوتیپ ۱ و ۴ و ۶۲٪ و ۷۱٪ (به ترتیب برای PEG IFN $\alpha$ 2b و PEG IFN $\alpha$ 2a) در بیماران با ژنوتیپ ۲ و ۳ رخ داد.

با وجود اطلاعات محدود و در انتظار توصیه‌ها، می‌توان از مهار کننده‌های پروتاز برای ژنوتیپ ۱ استفاده کرد؛ با این حال، به علت تداخلات دارویی بالقوه بین مهار کننده‌های پروتاز HCV و داروهای ضد رتروویروسی HIV (به خصوص مهار کننده‌های پروتاز HIV که با ریتوناویر تقویت شده‌اند)، استفاده از مهار کننده‌های پروتاز HCV در بیماران مبتلا به HIV و HCV همزمان، باید با احتیاط صورت گیرد. در صورت استفاده از مهار کننده‌های پروتاز، یک دورهٔ کامل ۴۸ هفته‌ای بدون توجه به پاسخ توصیه می‌شود: در مورد بوسپروویر، در ابتدا ۴ هفته PEG IFN - ریباویرین، سپس ۴۴ هفته درمان سه دارویی (PEG IFN، ریباویرین، بوسپروویر)، و در مورد تلاپروویر، ۱۲ هفته درمان سه دارویی (PEG IFN، ریباویرین، تلاپروویر) و سپس ۳۶ هفته درمان با PEG IFN - ریباویرین. در کارآزمایی‌های مقدماتی بر روی بیماران مبتلا به HIV و HCV به صورت همزمان، درمان سه دارویی مبتنی بر تلاپروویر (بدون توجه به این که درمان ضد رتروویروسی دریافت کرده‌اند یا نه [هیچ داروی ضد ویروسی دریافت نکرده‌اند، emtricitabine - tenofovir - efavirenz، emtricitabine - tenofovir - atazanavir تقویت شده با ritonavir یا لامی‌وودین]) منجر به SVR در ۲۸ نفر از بین ۳۸ بیمار (۷۴٪) در مقایسه با ۱۰ نفر از بین ۲۲ بیمار شاهد (۴۵٪) درمان شده با PEG IFN - ریباویرین شد (در مجموع ۶۰ نفر مورد مطالعه). درمان سه دارویی مبتنی بر بوسپروویر منجر به SVR

## درمان‌های ضد ویروسی نوین

تا به حال تلاش برای تولید ریباویرن با تحمل بهتر یا انواع بهتر و طولانی‌اثرتر IFN $\alpha$  نسبت به PEG IFN موفقیت‌آمیز نبوده است. این واقعیت که پاسخ به درمان ضد ویروسی تحت تأثیر تغییرات ژنی در IL-28B قرار می‌گیرد که IFN- $\lambda$  را رمزدهی می‌کند (چنانچه در بالا ذکر شد)، این احتمال که IFN- $\lambda$  ممکن است اینترفرون مؤثر و یا حتی مؤثرتر در درمان هپاتیت C باشد را افزایش می‌دهد. کارآزمایی‌های اولیه در حال انجام هستند اما افزایش سطوح آمینوترانسفراز در افراد درمان شده موجب نگرانی و تأخیر در تولید شده است. جدا از تلا پرویر و بوسپرویر، سایر داروهای ضد ویروس مستقیم که HCV پلی‌مراز، پروتئاز یا NS5A (یک جزء فسفوپروتئین غشای مجموعه همانندسازی ویروسی) و همچنین پروتئین‌های رمزگذاری شده توسط میزبان را هدف قرار می‌دهند، تحت مطالعه قرار دارند. در میان داروهای ضد ویروسی جدید، داروهایی با ویژگی‌های ذیل وجود دارند: فارماکوکینتیک و پروفایل مقاومت بهبود یافته، پیچیدگی درمانی کمتر، فعالیت علیه تمام ژنوتیپ‌ها، عوارض جانبی کمتر و مداخلات دارویی کمتر. سرعت کارآزمایی‌های موفق رژیم‌های تمام خوراکی افزایش یافته است. ترکیبات تمام خوراکی ذیل تحت مطالعه قرار گرفته‌اند: یک مهارکننده پروتئاز نسل دوم (asunaprevir) به علاوه یک مهارکننده NS5A (declatasvir)؛ یک مهارکننده یوریدین نوکلئوزید پلی‌مراز (Sofosbuvir) به علاوه ریباویرین؛ یک مهارکننده پلی‌مراز (Sofosbuvir) به علاوه یک مهارکننده NS5A (ledipasvir یا daclatasvir) و ریباویرین؛ و ترکیب یک مهارکننده پروتئاز تقویت شده با ریتوناویر (ABT-450) به علاوه یک مهارکننده پلی‌مراز غیر نوکلئوزیدی (ABT-333) به علاوه یک مهارکننده NS5A (ABT-267) با یا بدون ریباویرین. تعدادی از این ترکیبات دارویی به سرعت SVR بیش از ۹۰٪ و حتی نزدیک ۱۰۰٪ در بیمارانی که تجربه درمان دارند یا نه (شامل بیمارانی که به مهارکننده‌های پروتئاز نسل اول پاسخ نداده‌اند)، در تمام

ژنوتیپ‌های HCV و بدون توجه به ژنوتیپ IL28B میزبان دست یافته‌اند. طول دوره درمان ۱۲ تا ۲۴ هفته یا حتی کمتر (۸ هفته) می‌باشد. احتمالاً، تا سال ۲۰۱۴ یا ۲۰۱۵، این ترکیبات داروهای ضد ویروسی مستقیم در داروهای ترکیبی استفاده خواهند شد و ممکن است به صورت کامل جایگزین رژیم‌های مبتنی بر اینترفرون شوند.

تولید داروهای مهارکننده پروتئین‌های میزبان کمتر پیشرفت کرده است. این داروها عبارتند از: مهارکننده خوراکی سیکلوفیلین A (که سرکوب ایمنی ایجاد نمی‌کند و در طول همانندسازی HCV با NS5A تداخل می‌کند) و داروی زیر جلدی آنتاگونیست رشته مقابل micro-RNA-122 که در کبد میزبان بیان می‌شود و همانندسازی HCV را پیش می‌برد. با توجه به پیشرفت سریع ضد ویروس‌ها با عملکرد مستقیم، تمام خوراکی، با طول مدت درمان کوتاه و تأثیر بالا، به نظر نمی‌رسد که این رویکردهای جایگزین عملی یا قابل رقابت باشند.

## هپاتیت خودایمن

## تعریف

هپاتیت خودایمن یک اختلال مزمن است که با نکرز و التهاب مستمر سلول‌های کبدی - معمولاً همراه با فیبروز - مشخص می‌شود که معمولاً به سیروز و نارسایی کبدی پیشروی می‌کند. عدم درمان این نوع از هپاتیت مزمن، اگر معیارهای شدت را دارا باشد، ممکن است مرگ‌ومیر ۶ ماهه‌ای بالغ بر ۴۰ درصد را در پی داشته باشد. براساس تخمین‌های جدید از سیر طبیعی موارد درمان شده هپاتیت خودایمن، میزان بقای ۱۰ ساله، ۹۸-۸۰٪ و در مورد بیماران درمان نشده ۶۷٪ است. بارز بودن ویژگی‌های برون‌کبدی خودایمنی و نیز ناهنجاری‌های سروایمونولوژیک در این اختلال وجود یک فرآیند خودایمن را در بیمارانی آن تأیید می‌کنند، و این مفهوم در عنوان قبلی هپاتیت "لوپوئید"، و پلاسماسل منعکس شده است. قابل ذکر است که

مبتلایان به هپاتیت خودایمن، امری شایع است؛ و (۵) این نوع از هپاتیت مزمن به درمان باگلوکوکورتیکوئید / داروهای سرکوبگر ایمنی پاسخ می‌دهد، درمانی که در انواع اختلالات خودایمن مؤثر است.

به نظر می‌رسد مکانیسم‌های ایمنی سلولی در بیماری‌زایی هپاتیت خودایمن حائز اهمیت باشند. بررسی‌هایی که در محیط آزمایشگاه انجام شده‌اند حاکی از آنند که در مبتلایان به این اختلال، لنفوسیت‌های  $CD4^+ T$  قادراند نسبت به پروتئین‌های غشایی هپاتوسیت‌ها، حساس شده و سلول‌های کبدی را نابود نمایند. فرض بر این است که تقلید مولکولی توسط آنتی‌ژن‌های با واکنش متقاطع که اپی‌توپ‌هایی مشابه آنتی‌ژن‌های کبدی دارند، این سلول‌های  $T$  را فعال می‌کند؛ این سلول‌های  $T$  به داخل کبد ارتشاح یافته و موجب آسیب می‌شوند. ناهنجاری‌های ایجاد شده در مهار تنظیمی - ایمنی لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک (اختلال در عوامل مؤثر مربوط به سلول‌های  $T$   $CD4^+ CD25^+$ ) نیز ممکن است نقشی ایفا نمایند. بررسی‌های انجام شده دربارهٔ استعداد ژنتیکی ابتلا به هپاتیت خودایمن نشان داده‌اند که برخی هاپلو تیپ‌ها، همان‌گونه که پیشتر بر شمرده شدند، با این اختلال مرتبط هستند، همان‌طور که پلی‌مورفیسم‌های آنتی‌ژن‌های لنفوسیت  $T$  سایتوتوکسیک ( $CTLA-4$ ) و فاکتور نکروز دهنده تومور  $\alpha$  ( $TNFA^*2$ ) با این اختلال مرتبط می‌باشند. هنوز عوامل آغازکننده دقیق، عوامل مؤثر ژنتیکی، و مکانیسم‌های سیتوتوکسیک و تنظیمی - ایمنی دخیل در این نوع از آسیب کبدی، دقیقاً مشخص نشده‌اند.

از روی این مشاهده که اتوآنتی‌بادی‌های در گردش در مبتلایان به این اختلال به فراوانی یافت می‌شوند سرخ‌های جانبی از بیماری‌زایی هپاتیت خودایمن به دست آمده‌اند. در میان اتوآنتی‌بادی‌های شرح داده شده در این بیماران، آنتی‌بادی‌هایی علیه هسته‌ها [موسوم به آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای ( $ANA$ )، عمدتاً با یک الگوی همگن] و ماهیچه صاف (موسوم به آنتی‌بادی‌های ضد ماهیچه صاف، معطوف به آکتین، ویمنتین و اسکلتین)، آنتی‌بادی علیه  $F$ -آکتین، آنتی -  $LKM^1$  (قسمت بعدی را ببینید)، آنتی‌بادی‌هایی علیه "آنتی‌ژن محلول کبدی"،

اتوآنتی‌بادی‌ها و سایر ویژگی‌های تیپیک خودایمنی در همه موارد دیده نمی‌شود، با این وجود، احتمالاً منشأ بسیاری از (و احتمالاً اکثر) موارد گروه بزرگتر هپاتیت مزمن "ایدیوپاتیک" یا کریپتوژنیک، اختلالات خودایمنی است. مواردی که در آنها وجود ویروس‌های هپاتوتروپیک، بی‌نظمی‌های متابولیک / ژنتیکی (شامل بیماری کبد چرب غیر الکلی)، و داروهای دارای سمیت کبدی رد شده است، احتمالاً شامل طیفی از اختلالات ناهمگون کبدی با علت ناشناخته می‌باشند، که درصدی از آنها به احتمال زیاد هپاتیت خودایمن می‌باشند.

### بیماری‌زایی ایمونولوژیک<sup>۱</sup>

بیشتر شواهد حاکی از آن هستند که آسیب پیشرونده کبدی در مبتلایان به هپاتیت خودایمن، حاصل یک حملهٔ ایمونولوژیک با میانجی‌گری سلولی می‌باشد که معطوف به سلول‌های کبدی است. احتمالاً، استعداد ابتلا به خودایمنی به ارث می‌رسد، در حالی که ویژگی کبدی این آسیب توسط عوامل محیطی (مثلاً، عوامل شیمیایی، داروهای مانند مینوسیکلین یا ویروسی) برانگیخته می‌شود. مثلاً، بیمارانی شرح داده شده‌اند که در آنها موارد ظاهراً خودمحدودشونده‌ای از هپاتیت حاد  $A$ ،  $B$ ، یا  $C$  منجر به بروز هپاتیت خودایمن شده‌اند، که احتمالاً به علت آسیب‌پذیری ژنتیکی یا استعداد ژنتیکی برای ابتلا بوده است. شواهدی که وجود یک بیماری‌زایی خودایمن را در این نوع هپاتیت تأیید می‌کنند، شامل موارد زیر می‌باشند: (۱) در کبد، ضایعات بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی مربوطه عمدتاً متشکل از سلول‌های  $T$  - سیتوتوکسیک و پلاسماسل‌ها می‌باشند؛ (۲) وجود اتوآنتی‌بادی‌های در گردش (هسته‌ای، ماهیچه صاف، تیروئیدی، و غیره، قسمت بعدی را ببینید)، عامل روماتوئید، و هیپرگلوبولینمی امری شایع است؛ (۳) در مبتلایان به هپاتیت خودایمن و در اقوام آنها سایر اختلالات خودایمن - از قبیل تیروئیدیت، آرتریت روماتوئید، کم‌خونی همولیتیک خودایمن، کولیت اولسراتیو، گلو مرونفریت غشایی تکثیری، دیابت شیرین نوجوانان، بیماری سلپاک، و سندرم شوگرن - با فراوانی بیشتری دیده می‌شوند؛ (۴) وجود هاپلو تیپ‌های سازگاری بافتی که مرتبط با بیماری‌های خودایمن هستند، از قبیل  $HLA-B1$ ،  $B8$ ،  $DR3$ ، و  $DR4$  - و نیز آل‌های هاپلو تیپ گسترش یافتهٔ  $DRB1^*0301$  و  $DRB1^*0401$ ، در

گهگاه، آرتیت، بغورات ماکولوپاولر (شامل واسکولیت پوستی)، اریتم گرهی<sup>۲</sup>، کولیت، پلورزی<sup>۳</sup>، پریکاردیت، کم‌خونی، ازوتمی، و سندرم سیکا (کراتوکونژنکتیویت، خشکی دهان) دیده می‌شوند. در برخی بیماران عوارض سیروز، از قبیل آسیت و ادم (مرتبط با افزایش فشار خون پورت و هیپوآلبومینمی)، انسفالوپاتی، پرکاری طحال، اختلالات انعقادی، یا خونریزی از واریس‌ها، ممکن است نخستین بار بیمار را به سمت توجهات پزشکی سوق دهند.

سیر هپاتیت خودایمن ممکن است متغیر باشد. در مبتلایان به بیماری خفیف یا ضایعات بافت‌شناختی محدود (مثلاً، نکروز تکه‌تکه بدون پل‌زدن)، پیشرفت به سمت سیروز محدود است. اما حتی در این زیر گروه، پایش بالینی برای تعیین پیشرفت اهمیت دارد؛ تا نیمی از بیماران درمان نشده می‌توانند در طول ۱۵ سال به سمت سیروز پیش بروند. در آمریکای شمالی، تظاهر اولیه با سیروز در سیاه‌پوستان آمریکایی بیشتر از سفیدپوستان می‌باشد. در مبتلایان به هپاتیت خودایمن شدید علامت‌دار (سطح آمینوترانسفراز بیش از ۱۰ برابر حد طبیعی، هیپرگلوبولینمی چشمگیر، ضایعات بافت‌شناختی "تهاجمی" - نکروز پل‌زننده یا کلاپس چند لوبولی، سیروز)، میزان مرگ‌ومیر ۶ ماهه بدون درمان ممکن است بالغ بر ۴۰ درصد باشد. این قبیل بیماری‌های شدید مسئول تنها ۲۰ درصد از موارد می‌باشند؛ سیر طبیعی بیماری خفیف‌تر متغیر بوده، اغلب دوره‌های خودبه‌خودی تشدید و فروکش آن را تشدید می‌کنند. نشانه‌های پیشگویی کننده فوق‌العاده بد عبارت‌اند از: وجود کلاپس چند لوبولی در زمان مراجعه اولیه و عدم بهبود میزان بیلی‌روبین سرم پس از گذشت ۲ هفته از شروع درمان. مرگ ممکن است ناشی از نارسایی کبدی، اغمای کبدی، سایر عوارض سیروز (مثلاً، خونریزی از واریس‌ها)، و عفونت‌های همزمان باشد. در مبتلایان به سیروز تثبیت شده، کارسینوم سلول کبدی ممکن است یکی از عوارض دیررس باشد ولی شیوع آن از سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی، کمتر است (فصل ۱۱۱).

ویژگی‌های آزمایشگاهی هپاتیت خودایمن مشابه ویژگی‌هایی است که در هپاتیت مزمن ویروسی دیده

(معطوف به یک پروتئین سرکوبگر RNA ی ناقل مربوط به بازهای اوراسیل - گوانین - آدنین) و آنتی‌بادی‌هایی علیه  $\alpha$  - اکتینین و آنتی‌بادی‌هایی علیه گیرنده اختصاصی کبد برای آسیالوگلیکوپروتئین (یا "لکتین کبدی") و آنتی‌بادی‌های معطوف به سایر پروتئین‌های غشای هپاتوسیتی، قرار دارند. هر چند برخی از اینها نشانگرهای تشخیصی سودمندی فراهم می‌سازند، اما دخالت آنها در بیماری‌زایی هپاتیت خودایمن مسجل نشده است.

نشان داده شده است که مکانیسم‌های ایمنی هومورال در تظاهرات برون‌کبدی هپاتیت خودایمن و ایدیوپاتیک نقش ایفا می‌کنند. دردهای مفصلی، آرتیت، واسکولیت پوست، و گلوومرولونفریتی که در مبتلایان به هپاتیت خودایمن دیده می‌شوند، ظاهراً از طریق رسوب مجموعه‌های ایمنی در گردش در رگ‌های بافت مبتلا، و به دنبال آن فعال شدن سیستم کمپلمان، التهاب، و آسیب بافتی، میانجی‌گری می‌شوند. هر چند مجموعه‌های آنتی‌بادی - آنتی‌ژن اختصاصی ویروسی را می‌توان در هپاتیت ویروسی حاد و مزمن شناسایی نمود، اما ماهیت این مجموعه‌های ایمنی در هپاتیت خودایمن مشخص نشده است.

### ویژگی‌های بالینی

بسیاری از ویژگی‌های بالینی هپاتیت خودایمن مشابه ویژگی‌هایی است که برای هپاتیت مزمن ویروسی شرح داده شد. شروع بیماری ممکن است بی‌سروصدا یا ناگهانی باشد؛ این بیماری ممکن است در ابتدا خود را شبیه به هپاتیت حاد ویروسی نشان داده و با آن اشتباه گرفته شود؛ و وجود سابقه‌ای از حملات راجعه که قبلاً هپاتیت حاد نامیده شده، چندان غیرعادی نمی‌باشد. در حدود یک چهارم بیماران، در عدم وجود علائم، و بر اساس تست‌های آزمایشگاهی کبدی غیر طبیعی تشخیص گذاشته می‌شود. زیرمجموعه‌ای از مبتلایان به هپاتیت خودایمن ویژگی‌های متمایز دارند. این قبیل بیماران عمدتاً زنان جوان تا میانسالی هستند که هیپرگلوبولینمی چشمگیر و عیار بالای ANA در گردش دارند. این بیماران، گروهی با موارد مثبت LE<sup>۱</sup> می‌باشند (که در ابتدا هپاتیت "لوپوئید" نامیده می‌شد) که در آنها سایر ویژگی‌های خودایمن شایع می‌باشند. خستگی، رنجوری، بی‌اشتهایی، آمنوره، آکنه، دردهای مفصلی، و زردی شایع‌اند.

1- lupus erythematosus

2- erythema nodosum

3- pleurisy

چشمگیر، ویژگیهای لوپوئید، و وجود ANA در گردش، و HLA-DR3 یا HLA-DR4 همراه می باشد (مخصوصاً  $B8-DRB1*03$ ). همچنین، اتوآنتی بادی های علیه اکتین و نیز آنتی بادی های سیتوپلاسمی ضدنوتروفیلی دورهسته ای آتیپیک (pANCA) نیز با هیاتیت خودایمن نوع I همراهی دارند.

هیاتیت خودایمن نوع II، اغلب در کودکان دیده می شود، در جمعیت های مدیترانه ای شایعتر است، و با هاپلو تیپهای HLA-DRB1 و HLA-DQB1 همراهی دارد. این هیاتیت، با وجود ANA همراه نبوده بلکه با وجود آنتی-LKM در ارتباط است. در واقع، آنتی-LKM نمایانگر گروه ناهمگونی از آنتی بادی ها می باشد. در هیاتیت خودایمن نوع II، این آنتی بادی آنتی-LKM1 می باشد، که بر ضد سیتوکروم P450 2D6 است. این همان آنتی-LKM است که در برخی از مبتلایان به هیاتیت C مزمن دیده می شود. آنتی-LKM2 در هیاتیت ناشی از دارو دیده می شود، و آنتی-LKM3 (بر علیه یوریدین دی فسفات گلوکوکورونیل ترانسفراز) در مبتلایان به هیاتیت D مزمن دیده می شود. آنتی بادی دیگری که در هیاتیت خودایمن نوع II مشاهده می شود، بر ضد سیکلودآمیناز فوریمیمین ترانسفراز سیتوزولی کبد<sup>۱</sup> (آنتی-سیتوزول کبدی ۱) است. نوع دیگری از هیاتیت خودایمن به نام هیاتیت خودایمن نوع III شناسایی شده است. این بیماران، فاقد ANA و آنتی-LKM1 هستند ولی آنتی بادی های درحال گردش علیه آنتی ژن محلول کبدی در آنها مشاهده می شود. اکثر این بیماران را زنان تشکیل می دهند و دارای خصوصیات بالینی مشابه و احتمالاً شدیدتری نسبت به بیماران مبتلا به هیاتیت خودایمن نوع I می باشند. مشخص نیست که هیاتیت خودایمن نوع III گروهی مجزا است و یا بخشی از طیف هیاتیت خودایمن نوع I را تشکیل می دهد و متخصصان مجرب درکل جهان نسبت به این زیرگروه اتفاق نظر ندارند.

یافته های غیرطبیعی در بیوپسی کبد مشابه هیاتیت ویروسی مزمن می باشند. اتساع مجاری پورت و گسترش آن به فراثر از صفحه هپاتوسیت های پیرامونی به سمت پارانشیم کبدی (این حالت را هیاتیت بین سطوحی<sup>۲</sup> یا

می شوند. آزمون های بیوشیمیایی کبد بلااستثنا غیرطبیعی هستند اما ممکن است با شدت بالینی یا ویژگیهای بافت شناختی - آسیب شناختی موجود در تک موارد همخوانی نداشته باشند. بسیاری از مبتلایان به هیاتیت خودایمن، بیلی روبین، آلکالن فسفاتاز، و سطح گلبولین سرمی طبیعی داشته، اما تنها افزایش ناچیزی در آمینوترانسفرازها دارند. سطح سرمی AST و ALT افزایش یافته و در محدوده ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ واحد در نوسان می باشند. در موارد شدید، سطح سرمی بیلی روبین به میزان متوسطی بالا می رود  $[171-51 \mu\text{mol/L} (3-10 \text{ mg/dL})]$ . هیپوآلبومینمی در مبتلایان به بیماری بسیار فعال یا پیشرفته دیده می شود. سطح سرمی آلکالن فسفاتاز ممکن است افزایش متوسطی یافته یا نزدیک به حد طبیعی باشد. در درصد کمی از بیماران، افزایش چشمگیری در فعالیت آلکالن فسفاتاز دیده می شود؛ در این قبیل بیماران، ویژگیهای بالینی و آزمایشگاهی با ویژگیهای سیروز اولیه صفراوی همپوشانی دارند (فصل ۳۶۵). زمان پرترومبین اغلب طولانی می شود، به ویژه در اواخر سیر بیماری یا در خلال مراحل فعال آن.

هیپرگاماگلوبولینمی ( $> 2.5 \text{ g/dL}$ ) در هیاتیت خودایمن شایع است. وجود عامل روماتوئید نیز شایع است. همان گونه که پیشتر ذکر شد، وجود اتوآنتی بادی های در گردش نیز شایع است. مشخص کننده تر از همه، ANA با یک الگوی رنگ پذیری همگون می باشد. آنتی بادی های ماهیچه صاف کمتر اختصاصی اند، و درست با همین فراوانی در هیاتیت مزمن ویروسی نیز دیده می شوند. به خاطر آن که گلبولین های در گردش در برخی از مبتلایان به هیاتیت خودایمن به سطح بالایی می رسند، گهگاه این گلبولین ها ممکن است به طور غیراختصاصی در سنجش های ایمنی متصل شونده به فاز جامد که برای آنتی بادی های ویروسی انجام می شوند، متصل شوند. همان گونه که پیشتر ذکر شد، این امر بیشتر در آزمون هایی که برای آنتی بادی های علیه ویروس هیاتیت C انجام می شوند، دیده می شود. در واقع، بررسی های انجام شده بر روی اتوآنتی بادی های موجود در هیاتیت خودایمن، منجر به شناسایی گروه های جدیدی از هیاتیت خودایمن شده اند. هیاتیت خودایمن نوع I، سندرم کلاسیکی است که در امریکای شمالی و اروپای شمالی شایع است و در زنان جوان دیده می شود و با هیپرگلوبولینمی

1- liver cytosol formiminotransferase cyclodeaminase

2- interface hepatitis

الکالن فسفاتاز، آنتی‌بادیهای میتوکندریال، شاخص‌های هپاتیت ویروسی، سابقه مصرف داروهای هپاتوتوکسیک یا مصرف بیش از حد الکل، تغییرات بافت‌شناختی در مجاری صفراوی یا یافته‌های غیرمعمول بافت‌شناختی همچون ارتشاح چربی، تجمع آهن، و آنکلوژیون‌های ویروسی.

### تشخیص افتراقی

در اوایل سیر هپاتیت مزمن، این بیماری ممکن است شبیه هپاتیت ویروسی حاد تیپیک باشد (فصل ۳۶۰). بدون ارزیابی بافت‌شناختی، نمی‌توان به‌سادگی هپاتیت مزمن شدید را بر اساس معیارهای بالینی یا بیوشیمیایی از هپاتیت مزمن خفیف افتراق داد. در نوجوانی، بیماری ویلسون (فصل ۳۶۵ و ۴۲۹) ممکن است مدت‌ها پیش از آشکارشدن تظاهرات عصبی و پیش از تشکیل حلقه‌های کیزر - فلشر (رسوب مس در غشای دسمه در محیط قرینه)، با ویژگیهای هپاتیت مزمن خود را نشان دهد. در این گروه سنی، سرولوپلاسمین سرم و تعیین میزان مس سرم و ادرار و اندازه‌گیری سطح کبدی مس، تشخیص درست را مسجل خواهند ساخت. سیروز بعد از نکروز یا کریپتوزنیک و سیروز اولیه صفراوی (فصل ۳۶۵) در ویژگی‌های بالینی با هپاتیت خودایمن مشترک می‌باشند و هر دو نوع هپاتیت الکلی (فصل ۳۶۳) و کبد چرب غیرالکلی (فصل ۳۶۷e) ممکن است در بسیاری از ویژگی‌ها با هپاتیت خودایمن مشترک باشند؛ معمولاً ارزیابی‌های شرح حال، بیوشیمیایی، سرولوژیک، و بافت‌شناختی کافی است تا افتراق این موارد را از هپاتیت خودایمن میسر سازند. البته، متمایز کردن هپاتیت خودایمن از هپاتیت مزمن ویروسی همیشه ساده و روشن نمی‌باشد، به ویژه هنگامی که آنتی‌بادی‌های ویروسی در مبتلایان به بیماری خودایمن دیده می‌شوند یا هنگامی که اتوآنتی‌بادی‌ها در مبتلایان به بیماری ویروسی دیده می‌شوند. گذشته از این، وجود ویژگیهای برون‌کبدی از قبیل آرتریت، واسکولیت پوستی، یا پلوریت - جدا از وجود اتوآنتی‌بادی‌های در گردش - ممکن است باعث اشتباه گرفتن این بیماری با اختلالات روماتولوژیک از قبیل آرتریت روماتوئید و لوپوس اریتماتوی سیستمیک گردد. وجود ویژگیهای بالینی و بیوشیمیایی بیماری کبدی پیش‌رونده

نکروز تکه تکه<sup>۱</sup> می‌گویند) ناشی از ارتشاح سلولهای تک هسته‌ای است که در هپاتیت خودایمن ممکن است مشتمل بر پلاسما سل‌ها هم باشد. فعالیت نکروز - التهابی در پارانشیم لبولی دیده می‌شود و بازسازی (regeneration) سلولهای کبدی خود را به شکل حلقه گل (rosette)، ایجاد صفحات ضخیم از سلولهای کبدی و "لبولهای کاذب کبدی" بازسازی شده نشان می‌دهد. فیروز تیغه‌ای، فیروز پل زنده و سیروز اغلب مشاهده می‌شوند. در بیماران مبتلا به هپاتیت خود ایمنی زودرس، نکروز لبولار و نکروز مرکز لبولوی (در مقابل فرم شایع تر اطراف منطقه پورت (پری پورتال) گزارش شده است. آسیب به مجاری صفراوی و ایجاد گرانولوم نادر است؛ اما زیر گروهی از بیماران مبتلا به هپاتیت خودایمن، ویژگیهای بافت‌شناختی، بیوشیمیایی، و سرولوژیک مشابه با سیروز صفراوی اولیه را دارند (فصل ۳۶۵).

### علائق‌های تشخیصی

یک گروه بین‌المللی، مجموعه‌ای از ملاکها را برای اثبات تشخیص هپاتیت خودایمن پیشنهاد کرده است. کنار گذاشتن بیماریهای کبدی که ناشی از اختلالات ژنتیک، هپاتیت ویروسی، هپاتوتوکسیستی دارویی و الکل هستند با این ملاکهای تشخیصی که شامل هیپرگلوبولینمی، اتوآنتی‌بادی‌ها، و ویژگیهای بافت‌شناختی هستند، امکان‌پذیر است. همچنین، این گروه بین‌المللی، یک سیستم نمره‌بندی تشخیصی جامع را ارائه کرده است که بندرت در موارد تیپیک بیماری لازم می‌شود، اما وقتی ویژگیهای تیپیک وجود ندارند می‌تواند مفید واقع گردد. ملاکهایی که به نفع تشخیص هستند عبارت‌اند از: جنس مؤنث، افزایش چشمگیر آمینوترانسفراز؛ افزایش گلوبولین و میزان آن؛ وجود اتوآنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، ماهیچه صاف، LKM1 و اتوآنتی‌بادیهای دیگر؛ وجود همزمان بیماری‌های خودایمن دیگر؛ یافته‌های بافت‌شناختی بارز (هپاتیت بین سطوحی، پلاسما سل‌ها، حلقه گل)؛ نشانگرهای HLA-DR3 یا DR4؛ و پاسخ به درمان (دنباله بحث). یک سیستم امتیازدهی ساده‌تر و اختصاصی‌تر به ۴ متغیر تکیه دارد: اتوآنتی‌بادی‌ها، سطح IgG سرم، ویژگی‌های بافت‌شناختی تیپیک یا سازگار و عدم وجود شاخص‌های هپاتیت ویروسی. ملاکهایی که علیه تشخیص هستند عبارت‌اند از افزایش بارز

مرحله به مرحله و به تدریج طی یک دوره یک ماهه کاهش داده می شود تا به سطح نگهدارنده ۲۰ mg در روز برسد. یک رویکرد جایگزین، اما به همان اندازه مؤثر، عبارت است از، شروع با نصف دوز پردنیزون (۳۰ میلی گرم در روز) همراه با آراتیوپرین (۵۰ mg در روز). در حالی که آراتیوپرین در ۵۰ mg در روز نگه داشته می شود، دوز پردنیزون را به تدریج طی یک دوره یک ماهه تا سطح نگهدارنده ۱۰ mg در روز کاهش می دهند. مزیت این رویکرد ترکیبی آن است که طی یک دوره ۱۸ ماهه از درمان، عوارض وخیم و تهدیدکننده حیات استروئید درمانی (ویژگی های کوشینگوئید، افزایش فشارخون، دیابت، استئوپروز) از ۶۶ درصد به کمتر از ۲۰ درصد تقلیل می یابند. بررسی ژنتیکی از نظر واریان های آللی تیوپورین S - منیل ترانسفراز با سیتوینی مرتبط با آراتیوپرین یا تأثیر آن مرتبط نیست و در بیماران مبتلا به هپاتیت خود ایمنی به صورت روتین ارزیابی نمی شود. در رژیم های ترکیبی، می توان ۶- مرکاپتوپورین را جایگزین آراتیوپرین (که پیش داروی آن می باشد) کرد ولی این کار به ندرت لازم می شود. با این وجود، آراتیوپرین به تنهایی و نیز گلوکوکورتیکوئید درمانی یک روز در میان در رسیدن به فروکش مؤثر نمی باشند. تجربه محدود با بودزوناید<sup>۲</sup> در بیماران غیر سیروزی پیشنهاد می کند که این استروئید با عوارض جانبی کمتر ممکن است مؤثر باشد. هر چند ثابت شده است که درمان برای هپاتیت خودایمن شدید (AST مساوی یا بیشتر از ۱۰ برابر بالاترین حد طبیعی؛ یا مساوی یا بیشتر از ۵ برابر بالاترین حد طبیعی به اضافه گلوبولین سرمی مساوی یا بیش از دو برابر طبیعی؛ نکروز پل زنده یا نکروز چند لوبولی در بیوپسی کبد؛ وجود علائم بالینی) مؤثر است، اما درمان برای اشکال خفیف تر هپاتیت مزمن اندیکاسیون ندارد، و کارآیی درمان در هپاتیت خودایمن خفیف یا بدون نشانه مسجل نشده است.

بهبود خستگی، بی اشتهایی، رنجوری، و زردی معمولاً ظرف چندروز تا چند هفته رخ می دهد؛ بهبود بیوشیمیایی طی یک دوره چند هفته ای تا چند ماهه رخ

نکروزی - التهابی، هپاتیت مزمن را از این اختلالات دیگر - که با بیماری شدید کبدی مرتبط نمی باشند - افتراق می دهد. به ندرت، انسداد خروجی وریدی کبد (سندرم بود کباری) می تواند با ویژگی هایی شبیه هپاتیت خود ایمنی تظاهر یابد، اما هپاتومگالی دردناک، آسیت، و تصویربرداری عروقی، سرنخ های تشخیص افتراقی می باشند. سایر ملاحظات تشخیصی عبارت اند از: بیماری سلیاک و بیماری ایسکمیک کبد، که توسط ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی به راحتی از هپاتیت خود ایمنی افتراق داده می شوند.

سرانجام، گاهی ویژگی های هپاتیت خودایمن با ویژگی های اختلالات صفراوی خودایمن، همچون سیروز صفراوی اولیه، کلانژیت اسکروزان اولیه (فصل ۳۶۵ و ۳۶۹)، یا حتی بندرت، با کلانژیت خودایمن فاقد آنتی بادی ضد میتوکندری، همپوشانی دارند. تفکیک این سندرم های همپوشان دشوار است و اغلب پاسخ به درمان ممکن است تنها ملاک افتراقی برای اثبات تشخیص باشد.

### درمان هپاتیت خودایمن

اساس درمان هپاتیت خودایمن درمان با گلوکوکورتیکوئید است. چندین آزمایش بالینی شاهددار ثابت کرده اند که چنین درمانی منجر به بهبود علامتی، بالینی، بیوشیمیایی، و بافت شناختی و نیز افزایش بقا می شود. در بالغ بر ۸۰ درصد از بیماران می توان بروز یک پاسخ درمانی را انتظار داشت. متأسفانه، ثابت نشده است که درمان مانع از پیشروی نهایی به سمت سیروز گردد؛ اگرچه مواردی از برگشت فیبروز و سیروز در بیمارانی که به درمان پاسخ داده اند، گزارش شده است و پاسخ سریع به درمان در طول یک سال، نشان دهنده کاهش پیشرفت به سمت سیروز است. هر چند برخی طرفدار استفاده از پردنیزولون (متابولیت کبدی پردنیزون) می باشند، اما پردنیزون درست به همان اندازه مؤثر بوده و اکثر صاحب نظران آن را ترجیح می دهند. درمان را می توان با ۲۰ میلی گرم در روز شروع کرد، اما یک رژیم پرطرفدار در ایالت متحده متکی بر یک دوز آغازین ۶۰ mg در روز می باشد. این مقدار زیاد،

هرماه ۱۰ mg، و دوز آزاتیوپرین را می‌توان ماهی ۵۰ mg کم کرد تا در نهایت به دوز نگهدارنده متعارف برسند. بیماران مقاوم به این رژیم را می‌توان با سیکلوسپورین، تاکرولیموس یا میکوفنولات موفتیل درمان نمود؛ هر چند تا امروز فقط گزارش‌های محدود و پراکنده‌ای از این رویکردها حمایت کرده‌اند. در صورت شکست درمان طی، یا هنگامی که هپاتیت مزمن به سیروز پیشروی کرده و با عوارض کشنده عدم جبران کبدی مرتبط باشد، پیوند کبد تنها راه چاره است (فصل ۳۶۸). در صورت عدم کاهش بیلی‌روبین پس از ۲ هفته از شروع درمان، باید سریعاً بیمار را از نظر پیوند کبد مدنظر قرار داد. عود هپاتیت خودایمن در کبد جدید به ندرت در اکثر پژوهشها مشاهده شده است اما در بعضی مطالعات، این میزان به ۳۵ تا ۴۰ درصد موارد می‌رسد.

همانند تمام بیماران مبتلا به بیماری کبدی مزمن، بیماران مبتلا به هپاتیت خود ایمنی باید ترجیحاً قبل از شروع درمان سرکوب ایمنی (در صورت امکان) علیه هپاتیت A و B واکسینه شوند.

## بیماری الکلی کبد

۳۶۳

Mark E. Mailliard

Michael F. sorrell

مصرف الکل به میزان زیاد و مزمن، یکی از علل عمده بیماری کبدی می‌باشد. آسیب کبدی ناشی از الکل بطور کلاسیک، مشتمل بر ۳ نوع می‌باشد؛ البته، به ندرت در یک نوع خالص، آسیب پیشرونده وجود دارد: (۱) کبد چرب، (۲) هپاتیت الکلی، و (۳) سیروز. کبد چرب در بیش از ۹۰٪ از افراد با مصرف بالای الکل یافت می‌شود. درصد بسیار کمتری از افراد مصرف‌کننده الکل به سمت هپاتیت الکلی پیشرفت می‌کنند که تصور می‌شود پیش‌درآمد سیروز باشد. پیش

می‌دهد، که با کاهش در سطح سرمی بیلی‌روبین و گلبولین و افزایش آلبومین سرم همراه است. سطح سرمی آمینوترانسفرازها معمولاً بلافاصله کاهش می‌یابد، اما به نظر نمی‌رسد که صرف بهبود AST و ALT نشانگر قابل‌اعتمادی از بهبود در تک‌تک افراد باشد؛ بهبود یافت‌شناختی، که مشخصه آن کاهش ارتشاح تک‌هسته‌ای و کاهش نکروز سلولهای کبدی می‌باشد، ممکن است به مدت ۲۴-۶ ماه به تعویق افتد. معهدا، سطح آمینوترانسفرازها - اگر با احتیاط تفسیر شود - شاخص ارزشمندی از فعالیت نسبی بیماری می‌باشد، و بسیاری از صاحب نظران از انجام نمونه‌برداری‌های کبدی پی‌درپی، جهت ارزیابی موفقیت درمان یا جهت اخذ راهنمایی در تغییر دادن یا قطع درمان حمایت نمی‌کنند. سرعت پاسخ به درمان در بیماران مسن‌تر ( $\geq 69$  سال) و آنهایی که HLA-DBR1\*04 مثبت هستند، بیشتر است. گرچه این افراد به کندی به سمت سیروز و پیوند کبد می‌روند ولی به همان میزان افرادی که به آهستگی به درمان پاسخ می‌دهند، در معرض عود پس از درمان هستند. درمان باید دست‌کم به مدت ۱۸-۱۲ ماه ادامه یابد. پس از کاهش تدریجی و قطع درمان، احتمال عود دست‌کم ۵۰٪ می‌باشد. (حتی اگر بافت‌شناسی پس از درمان تا حدی که نشان‌دهنده هپاتیت مزمن خفیف باشد بهبود یابد)، و اکثر بیماران، مادام‌العمر نیاز به درمان با دوز نگهدارنده دارند. ادامه مصرف آزاتیوپرین به‌تنهایی (۲ mg/kg روزانه) پس از قطع پردنیزون درمانی ممکن است فراوانی عود را کاهش دهد. ثابت شده است که درمان نگهدارنده طولانی مدت با پردنیزون با دوز کم ( $\leq 10$  mg روزانه)، هپاتیت خود ایمنی را تحت کنترل نگه می‌دارد، اما درمان نگهدارنده با آزاتیوپرین برای حفظ بهبودی مؤثرتر است.

در موارد مقاوم به درمان، باید شدت درمان را بالا برد، این کار با دوز بالای گلوکوکورتیکوئید (۶۰ mg روزانه) به تنهایی، یا با ترکیب گلوکوکورتیکوئید (۳۰ mg روزانه) و دوز بالای آزاتیوپرین (۱۵۰ mg روزانه) انجام می‌گیرد. پس از یک ماه، دوز پردنیزون را می‌توان

جدول ۱-۳۶۳ عوامل خطر ساز برای بیماری الکلی کبد	
عامل خطر	توضیحات
کمیت	در مردان، مصرف ۴۰g تا ۸۰ در روز اتانول باعث بروز کبد چرب می‌شود، ۱۶۰g در روز برای ۱۰ تا ۲۰ سال باعث هپاتیت یا سیروز می‌شود؛ تنها ۱۵٪ از افراد الکلی، دچار بیماری الکلی کبد می‌شوند.
جنسیت	زنان با مصرف بیش از ۲۰g در روز الکل، مستعد بروز بیماری الکلی کبد هستند، احتمالاً مصرف ۲ drink مشروب در روز بی خطر است.
هپاتیت C	عفونت HCV همزمان با بیماری الکلی کبد با پیشرفت تسریع یافته بیماری، بافت‌شناسی پیشرفته‌تر، و کاهش میزان بقا مرتبط است.
ژنتیک	PNPLA3 با سیروز الکلی در ارتباط بوده است.
کبد چرب	سمیت کبدی الکل نیاز به وجود سوء تغذیه ندارد؛ اما چاقی و کبد چرب غیرالکلی عوامل خطر هستند در بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی، باید نسبت به نیارهای تغذیه‌ای توجه خاص مبذول داشت.

\*Patatin-like phospholipase domain- containing protein3

الکل ۸۰٪، همگی حاوی تقریباً ۱۲g الکل هستند. آستانه برای ایجاد بیماری الکلی کبد در مردان، بالاتر است، در حالی که با مصرف میزان کمتری، زنان دچار خطر فزاینده‌ای برای ایجاد همان درجه از آسیب کبدی می‌شوند. تفاوت‌های جنسیتی، مربوط به اثرات به خوبی شناخته‌نشده استروژن، نسبت چربی بدن و متابولیسم الکل در معده می‌شود. حدس زده می‌شود که چاقی، رژیم غذایی پرچربی و نیز اثرات محافظتی مصرف قهوه، در توسعه روند بیماری‌زایی نقش داشته باشد.

عفونت مزمن هپاتیت C (HCV) (فصل ۳۶۲) یک هم‌ابتلائی (comorbidity) مهم است که در پیشرفت بیماری الکلی کبد به سوی سیروز در الکلی‌های قهار سابقه‌دار مؤثر است. حتی مقادیر متوسط مصرف الکل (۵۰-۲۰g در روز)، خطر ابتلا به سیروز و سرطان سلول کبدی را در بیماران مبتلا به ویروس هپاتیت C افزایش می‌دهد. بیمارانی که به طور همزمان، مبتلا به آسیب الکلی کبد و عفونت HCV می‌باشند، در سنین پایین‌تری دچار بیماری جبران‌نشده کبدی می‌شوند و میزان کلی بقا در آنها پایین‌تر است.

آگاهی بیماری کبدی الکلی شدید تیره و تار است؛ مرگ و میر بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی همراه با سیروز ظرف ۴ سال به حدود ۶۰٪ می‌رسد. اگرچه الکل به عنوان یک سم مستقیم کبدی مطرح است، تنها در ۲۰-۱۰٪ از افراد الکلی، هپاتیت الکلی ایجاد می‌شود. توجهی برای این تناقض آشکار وجود ندارد، اما تعامل پیچیده‌ای از فاکتورهای تسهیل‌کننده مثل دفعات مصرف الکل، رژیم غذایی، چاقی و جنس در آن نقش دارد. هیچ‌گونه ابزار تشخیصی برای پیش‌بینی استعداد مشخص به بیماری الکلی کبد وجود ندارد.

### ملاحظات جهانی



الکل، سومین عامل خطر عمده بار<sup>۱</sup> بیماری در جهان است. استفاده زیان‌آور از الکل منجر به ۲/۵ میلیون مرگ در سال می‌شود. اکثر این مرگ و میر مرتبط با الکل در اثر سیروز رخ می‌دهد. مرگ و میر در اثر سیروز در اکثر کشورهای غربی متقارن با کاهش مصرف الکل در حال کاهش است (به استثنای انگلستان، روسیه، رومانی و مجارستان) افزایش در میزان سیروز و عوارض آن در این کشورها، ارتباط نزدیکی با افزایش حجم مصرف الکل به ازای هر فرد می‌باشد و به جنسیت فرد مرتبط نیست.

### عوامل تشخیصی و آسیب‌زایی

کمیت و مدت مصرف الکل، مهمترین عوامل خطر دخیل در ایجاد بیماری الکلی کبد هستند (جدول ۱-۳۶۳). نقش نوع نوشیدنی الکل (شراب، آبجو، یا الکل طبی<sup>۲</sup>) و الگوی مصرف آن (مصرف روزانه در مقابل شراب خواری)، کمتر مشخص شده است. پیشرفت آسیب کبدی از کبد چرب به مراحل بعدی به نظر می‌رسد که به وجود عوامل خطر اضافی نیاز داشته باشد که هنوز بطور کامل شناخته نشده‌اند. گرچه استعداد ژنتیکی برای الکلیسم وجود دارد (فصل ۴۶۷) با این وجود جنس یک تعیین‌کننده قوی برای بیماری الکلی کبد می‌باشد. زنان بیشتر از مردان نسبت به آسیب الکلی کبد، آسیب‌پذیرند؛ آسیب پیشرفته‌تر کبد با مصرف مقادیر بسیار کمتر الکل ایجاد می‌شود. بطور کلی، مدت زمانی که برای ایجاد بیماری کبدی لازم است با مقدار مصرف الکل، نسبت مستقیم دارد. برای تخمین مقدار مصرف الکل، دانستن این امر مفید است که یک بطری آبجو، ۴ اونس شراب یا ۱ اونس

تغییر شکل هپاتوسیت‌ها با تجمع ماکروویکولار چربی، با توقف مصرف الکل، ساختار کبد و میزان چربی آن به حالت طبیعی باز می‌گردد. کبد چرب الکی بطور سنتی به عنوان یک پدیده کاملاً خوش‌خیم شناخته شده است؛ اما مشابه طیفی از کبد چرب غیرالکی (فصل ۳۶۷)، وجود استئاتوهپاتیت و بعضی ویژگی‌های آسیب‌شناختی مانند میتوکندری‌های غول‌آسا، فیبروز اطراف وریدهای کوچک، و تجمع ماکروویکولار چربی ممکن است با آسیب کبدی پیش‌رونده مرتبط باشند.

انتقال از مرحله کبد چرب و ایجاد هپاتیت الکی، مبهم است. شاخص هپاتیت الکی، آسیب هپاتوسیت‌ها می‌باشد که با تخریب سلول‌ها همراه با دکنکی شدن، نکروز نقطه‌ای، ارتشاح سلول‌های با هسته چندشکلی، و فیبروز درنواحی اطراف وریدهای کوچک و اطراف فضای سینوزویدی دیس، مشخص می‌گردد. اجسام مالوری - دنک<sup>۱</sup>، غالباً در موارد پرعلامت دیده می‌شوند، اما اختصاصی نبوده، وجود این اجسام برای تشخیص این اختلال ضروری نیست. تصور می‌شود هپاتیت الکی، پیش‌درآمد ایجاد سیروز باشد. اگرچه این حالت نیز مانند کبد چرب، با قطع مصرف الکل، بالقوه برگشت‌پذیر است. سیروز در ۵۰٪ از بیمارانی که هپاتیت الکی، در آنها با نمونه‌برداری کبدی تأیید شده است، وجود دارد و حتی با قطع مصرف الکل، پسر آن مشخص نیست.

### ویژگی‌های بالینی

تظاهرات بالینی کبد چرب الکی، خفیف بوده و در نتیجه ویزیت بیمار به دلیل یک مشکل به‌ظاهر غیرمرتبط، شناسایی می‌شوند. غالباً تنها یافته بالینی، بزرگی کبد است که قبلاً تشخیص داده نشده بود. گهگاه، بیماران دچار کبد چرب با ناراحتی ربع فوقانی راست شکم، تهوع، و به ندرت زردی تظاهر می‌کنند. افتراق کبد چرب الکی از کبد چرب غیرالکی، دشوار است مگر آنکه سابقه دقیق نوشیدن الکل از بیمار دریافت شود. در هر موردی که بیماری کبدی وجود دارد، سابقه دقیق و حساس از نظر نوشیدن الکل باید از بیمار دریافت شود. پرسش‌های استاندارد و معتبر، به درستی مشکلات مربوط به مصرف الکل را تشخیص می‌دهند (فصل

افزایش ذخایر آهن کبد و به ندرت، پورفیوری پوستی تأخیری می‌تواند در نتیجه فرایندهای آسیب‌رسان همزمان ثانویه به سوءمصرف الکل و عفونت HCV ایجاد شود. به علاوه، مصرف الکل بیش از ۵۰g در روز توسط بیماران مبتلا به عفونت HCV، کارایی درمان ضدویروسی مبتنی بر اینترفرون را کم می‌کند.

درک ما از پاتوژنز آسیب الکی کبد، کامل نیست. الکل یک سم مستقیم کبدی است، و سوءتغذیه نقش اصلی را ندارد. مصرف الکل، موجب شروع یک آبشار التهابی می‌شود که توسط متابولیسم آن به استیل‌آلدهید موجب پاسخ‌های متابولیک متعددی می‌شوند. به نظر می‌رسد که استئاتوز در اثر لیپوژنز، سنتز اسید چرب، و کاهش اکسیداسیون اسید چرب، ثانویه به اثرات بر روی عوامل رونویسی تنظیمی استرول و PPAR- $\alpha$ <sup>۱</sup> می‌باشد. اندوتوکسین مشتق از روده روند بیماری‌زایی را از طریق گیرنده  $\alpha$  و  $\beta$  شبیه  $\alpha$  و  $\beta$  شروع می‌کند که آپوپتوز و نکروز سلول کبدی را تسهیل می‌کند. آسیب سلولی و رها سازی اندوتوکسین که توسط اتانول و متابولیت‌های آن آغاز می‌شود، مسیرهای ایمنی ذاتی و اکتسابی را نیز فعال می‌سازد که موجب رها سازی سیتوکین‌های پیش التهابی (مانند  $\alpha$ -TNF)، کموکین‌ها، و تکثیر سلول‌های T و B می‌شوند. تولید ترکیب پروتئین - آلدهید سمی، تولید معادل‌های احیا، و استرس اکسیداتیو نیز موجب آسیب کبدی می‌شوند. آسیب سلول‌های کبدی و بازسازی مختل بعد از مصرف مزمن الکل، در نهایت منجر به فعال شدن سلول‌های اقماری و تولید کلاژن می‌شوند که رخدادهای کلیدی در فیبروز می‌باشند. میزان فیبروز ناشی از ادامه مصرف الکل، تعیین‌کننده به هم ریختگی‌های ساختاری کبد و پاتوفیزیولوژی آن می‌باشد.

### آسیب‌شناسی

پاسخ‌های کبد نسبت به انواع آسیب‌ها محدود می‌باشد. کبد چرب، اولین و شایع‌ترین پاسخ بافت‌شناختی در برابر محرک‌های هپاتوتوکسیک و از جمله، مصرف بیش از حد الکل است. تجمع چربی در هپاتوسیت‌های اطراف عروق با محل الکل دهیدروژناز، آنزیم عمده مسئول متابولیسم الکل همخوانی دارد. تداوم مصرف الکل، باعث تجمع چربی در سرئاسرلول کبدی می‌شود. با وجود تغییرات گسترده چربی و

1- peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$

2- toll - like receptor4

3- Mallory-Denk bodies

جدول ۲-۳۶۳ تشخیص آزمایشگاهی کبد جرب الکلی و هیپاتیت الکلی	
آزمون	توضیحات
AST	افزایش ۲ تا ۷ برابر، کمتر از ۴۰۰ IU/L، بیشتر از ALT می باشد.
ALT	افزایش ۲ تا ۷ برابر، کمتر از ۴۰۰ IU/L
AST/ALT	معمولاً > ۱
GGIP	برای الکلی، اختصاصی نیست، به راحتی افزایش می یابد، در تمام اشکال کبد جرب، افزایش یافته است.
بیلی روبین	ممکن است افزایش چشمگیری در هیپاتیت الکلی داشته علی رغم افزایش مختصر در آلکال فسفاتاز

AST= aspartate aminotransferase;

ALT= Alanine aminotransferase

GGTP= gamma-glutamyl transpeptidase;

بیش از ۸mg/dL ( $137\mu\text{mol/L}$ )، نارسایی کلیوی و آسیت، پیشتاز بیماری الکلی شدید هستند. یک تابع مجزاکننده که با فرمول  $(4/6) \times [\text{طولانی شدن PT}]$  بالاتر از کنترل به ثانیه] + بیلی روبین سرم (mg/dL) محاسبه می شود، می تواند بیماران با پیش آگهی ضعیف را مشخص سازد (تابع مجزاکننده،  $32 >$ ). نمره بندی مدل بیماری کبدی مرحله نهایی (MELD)  $21 \geq$  هم با مرگ و میر قابل توجه در هیپاتیت الکلی همراه است (فصل ۳۶۸). وجود آسیت، خونریزی واریسی، انسفالوپاتی عمیق، یا سندرم کبدی - کلیوی، پیش آگهی بسیار بد را پیش بینی می کند. مرحله آسیب شناختی آسیب نیز در تعیین پیش آگهی می تواند کمک کننده باشد. نمونه برداری کبدی هر زمان که میسر باشد، به منظور تأیید تشخیص، و هدایت تصمیم گیری درباره درمان باید انجام شود.

۴۶۷). طیف ویژگیهای بالینی مرتبط با هیپاتیت الکلی، گسترده است. تب، خال های عنکبوتی، زردی و درد شکم مشابه یک شکم حاد، انتهای طیف علایم را نشان می دهند؛ اما بسیاری از بیماران کاملاً بدون علامتند. فشار خون بالای پورت، آسیت یا خونریزی از وریدهای واریسی ممکن است در غیاب سیروز رخ دهند. تشخیص ویژگی های بالینی هیپاتیت الکلی، برای آغاز یک راهبرد تشخیصی و درمانی مناسب و مؤثر، نقش اساسی دارد. به یاد داشتن این نکته مهم است که معمولاً تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا به سیروز الکلی و بیماران مبتلا به سیروز ثانویه به علل دیگر، یکسان است.

### ویژگی های آزمایشگاهی

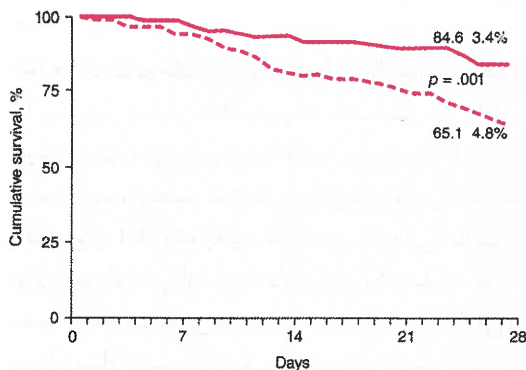
بیماران مبتلا به بیماری کبدی الکلی غالباً از طریق آزمون های غربالگری روتین شناسایی می شوند. اختلالات آزمایشگاهی بارز که در کبد چرب دیده می شود، غیر اختصاصی بوده، عبارتند از: افزایش ناچیز AST و ALT و GGTP (گاماگلو تامیل ترانس پپتیداز) اغلب همراه با هیپرتری گلیسریدی، و هیپر بیلی روبینمی. در هیپاتیت الکلی، برخلاف موارد کبد چرب، سطح ALT و AST معمولاً به میزان ۲-۷ برابر افزایش یافته است. سطح این آنزیم ها به ندرت بیش از ۴۰۰ IU می باشد و نسبت AST به ALT، بیش از ۱ است (جدول ۲-۳۶۳). هیپر بیلی روبینمی، با افزایش خفیف سطح آلکال فسفاتاز همراه می باشد. آشفته گی کارکرد سنتزی هپاتوسیت ها، بیماری شدیدتر را نشان می دهد. هیپوآلبومینمی و اختلال انعقادی در آسیب پیشرفته کبدی شایع اند. سونوگرافی در تشخیص ارتشاح چربی در کبد و تعیین اندازه کبد، مفید می باشد. تشخیص جریان خون معکوس در ورید پورت، آسیت، عروق جانبی داخل شکمی، نشان دهنده وجود آسیب کبدی جدی است و احتمال برگشت کامل بیماری کبدی در این شرایط، کمتر است.

### پیش آگهی

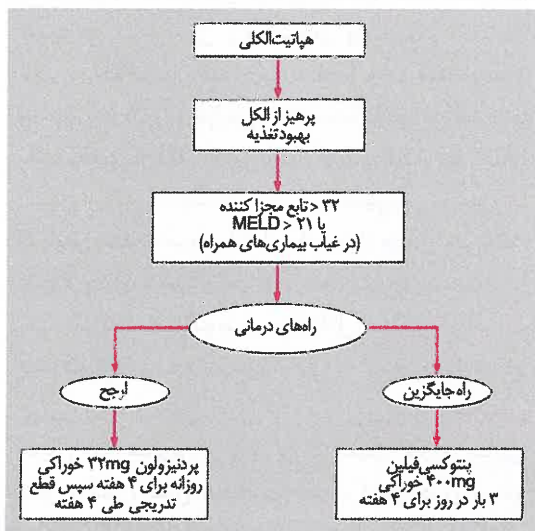
میزان مرگ و میر کوتاه مدت (۳۰ روزه) در بیماران بدحال مبتلا به هیپاتیت الکلی، بیش از ۵۰٪ است. اختلالات انعقادی (زمان پروترومبین بیش از ۵ ثانیه)، کم خونی، غلظت آلبومین سرمی کمتر از ۲.۵mg/dL ( $25\text{g/L}$ )، سطح بیلی روبین سرم

### درمان بیماری الکلی کبد

توقف کامل مصرف الکلی، اساس درمان بیماری الکلی کبد می باشد. بهبود میزان بقا و احتمال بازگشت



**شکل ۱-۳۶۳** اثرات درمان با گلوکوکورتیکوئید برای هپاتیت الکلی شدید بر میزان بقای کوتاه مدت: نتیجه یک متآنالیز داده‌های انفرادی سه مطالعه، پردنیزولون، خط توپر؛ دارونما، خط چین.



**شکل ۲-۳۶۳** الگوریتم درمان هپاتیت الکلی. براساس تابع افتراقی بالای ۳۲ (به متن مراجعه کنید)، بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی شدید که خونریزی گوارشی یا عفونت نداشته باشند، کاندید مناسبی برای گلوکوکورتیکوئید یا پنتوکسی‌فیلین هستند.

آسیب‌های بافت شناختی، صرف‌نظر از تظاهرات بالینی اولیه، با اجتناب کامل از مصرف الکل همراه بوده است. ارجاع بیماران به مشاورین با تجربه ترک الکل و / یا برنامه‌های درمانی الکل، باید در برنامه درمان بیماران مبتلا به بیماری الکلی کبد گنجانده شود. طی دوره‌های ارزیابی و درمان باید به وضعیت تغذیه‌ای و روانی - اجتماعی بیمار توجه شود. به علت اینکه داده‌های موجود نشان می‌دهند که مکانیسم‌های بیماری‌زا در هپاتیت الکلی، رهاسازی سیتوکین و تسریع آسیب از طریق روندهای ایمونولوژیک، را شامل می‌شوند، گلوکوکورتیکوئیدها بطور وسیعی در درمان هپاتیت الکلی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی شدید، که با تابع مجزاکننده  $< 32$  یا  $MELD > 20$  مشخص می‌شوند، با تجویز پردنیزولون  $40 \text{ mg/d}$  یا پردنیزولون  $32 \text{ mg/d}$ ، برای ۴ هفته درمان می‌شوند و متعاقباً دارو، به تدریج قطع می‌شود (شکل ۱-۳۶۳). معیارهای خارج شدن از درمان عبارت‌اند از: خونریزی فعال گوارشی، نارسایی کلیوی، یا پانکراتیت. زنان دچار انسفالوپاتی ناشی از هپاتیت الکلی شدید، ممکن است انتخاب‌های بسیار خوبی برای درمان با گلوکوکورتیکوئیدها باشند.  $Lille < 0.45$  (مراجعه به سایت <http://www.lillemodel.com>) از متغیرهای قبل از درمان به علاوه تغییرات در بیلی‌روبین توتال در روز هفتم درمان گلوکوکورتیکوئید جهت یافتن بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند به کار می‌رود.

شناخت جدیدتر از نقش بیان  $TNF-\alpha$  و فعالیت گیرنده آن در آسیب الکلی کبد منجر به امتحان مهار  $TNF$  به عنوان جایگزین گلوکوکورتیکوئیدها در درمان هپاتیت الکلی شدید شده است. نشان داده شده که پنتوکسی‌فیلین<sup>۲</sup> که یک مهارگر غیراختصاصی  $TNF$  است، میزان بقا را در موارد هپاتیت الکلی شدید افزایش می‌دهد (عمدتاً در اثر کاهش سندرم کبدی - کلیوی) (شکل ۲-۳۶۳). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال که  $TNF-\alpha$  سرم را خنثی می‌کنند، به دلیل گزارشات اخیر میزان مرگ و میر افزایش یافته ثانویه به عفونت و نارسایی کلیه، نباید

استفاده شوند.

پیوند کبد، اندیکاسیون مورد قبولی برای درمان بیماران انتخابی و مشتاق مبتلا به سیروز پیشرفته می‌باشد. نتایج آن مشابه یا بهتر از سایر اندیکاسیون‌های پیوند می‌باشد. در مجموع، انتخاب این بیماران برای انجام پیوند، باید پس از یک دوره جدیت بیمار در درمان، مجدداً ارزیابی شود. به علت میزان بالای مرگ‌ومیر ناشی از جراحی و میزان بالای ارتکاب به مصرف الکل پس از انجام پیوند، بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی، به طور گسترده‌ای از لیست کاندیداهای پیوند خارج شده‌اند. اخیراً یک گروه چند زمینه‌ای<sup>۱</sup> نتایج دراز مدت پیوند در بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی پیشرفته که به دقت انتخاب شده‌اند را عالی گزارش کرد. کاربرد گسترده پیوند در این بیماران باید تا زمان تأیید نتایج توسط مطالعات دیگر، به تعویق انداخته شود.

## بیماری کبد چرب غیر الکلی و استئاتو هپاتیت غیر الکلی

۳۶۴

Manal F. Abdelmalek  
Anna Mae Diehl

### بروز، شیوع و ماهیت بیماری

بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD)، در بسیاری از مناطق دنیا، شامل ایالات متحده شایع‌ترین بیماری کبدی مزمن می‌باشد. مطالعات تصویربرداری شکمی مبتنی بر جمعیت، کبد چرب را در حداقل ۲۵٪ بزرگسالان آمریکایی نشان داده‌اند. از آنجا که اکثر این بیماران مصرف مقادیر مضر الکل را انکار می‌کنند، به عنوان NAFLD در نظر گرفته

می‌شوند. مقادیر مضر الکل در زنان به صورت بیش از یک بار در روز و در مردان بیش از دوبار در روز تعریف می‌شود. NAFLD ارتباط محکمی با اضافه وزن / چاقی و مقاومت به انسولین دارد. با این حال، این بیماری می‌تواند در افراد لاغر اندام رخ دهد و به صورت ویژه در افراد با ذخایر چربی کم (مانند لیپودیستروفی) شایع است. به نظر می‌رسد عوامل قومی / نژادی نیز بر تجمع چربی در کبد تأثیر بگذارد؛ شیوع ثبت شده NAFLD در سیاه‌پوستان آمریکایی کمتر است (حدود ۲۵٪)؛ در آمریکایی‌های با نژاد اسپانیولی در بالاترین حد قرار دارد (حدود ۵۰٪)، و در سفیدپوستان آمریکایی شیوع متوسطی دارد (حدود ۳۳٪).

NAFLD دارای طیفی از بیماری‌زایی کبدی است و پیش‌آگهی بالینی متفاوتی دارد. تجمع ساده تری گلیسرید در هپاتوسیت‌ها (استئاتوز کبدی) شایع‌ترین سرحد خوش‌خیم بالینی طیف است. بر عکس، سیروز (فصل ۳۶۵) و سرطان کبدی اولیه (فصل ۱۱۱) شدیدترین سرحد‌های بدخیم بالینی را تشکیل می‌دهند. در افراد با استئاتوز مزمن کبدی، احتمال ایجاد سیروز بسیار کم است، اما در صورتی که استئاتوز با التهاب و مرگ سلول کبدی آشکار در بافت‌شناسی (مانند استئاتو هپاتیت غیر الکلی [NASH]) عارضه‌دار شود، این احتمال افزایش می‌یابد. NASH به خودی خود یک بیماری هتروژن است؛ گاهی به استئاتوز یا بافت‌شناسی نرمال تبدیل می‌شود، گاهی برای سال‌ها به صورت نسبی پایدار می‌ماند، اما گاهی منجر به تجمع پیشرونده اسکار فیروزی می‌شود که به سیروز منتهی می‌شود. هنگامی که سیروز مرتبط با NAFLD به وجود بیاید، بروز سالیانه سرطان اولیه کبدی ۱٪ می‌باشد.

به وسیله تصویربرداری شکمی نمی‌توان مشخص کرد که کدام یک از مبتلایان به NAFLD دچار التهاب و مرگ سلول کبدی (مانند NASH) شده‌اند، و تست‌های خونی اختصاصی برای تشخیص NASH در دسترس نمی‌باشند. با این حال در مطالعات مبتنی بر جمعیت نشان داده شده است که در حدود ۶ تا ۸ درصد بزرگسالان آمریکایی سطوح ALT سرم افزایش دارد و این افزایش با مصرف زیاد الکل، سایر علل شناخته شده بیماری کبد چرب (جدول ۱-۳۶۴)، هپاتیت ویروسی، یا بیماری‌های کبدی مادرزادی یا دارویی

## پاتوژنز

مکانیسم بیماری‌زایی زمینه‌ای و پیشرفت NAFLD، کاملاً مشخص نشده است. بهترین مکانیسم‌های شناخته شده، مربوط به استئاتوز کبدی می‌باشد. ثابت شده است که این بیماری زمانی به وجود می‌آید که مکانیسم‌های سنتز تری‌گلیسرید (مانند برداشت لیپید و لیپوژنز مجدد<sup>۱</sup>)، بر مکانیسم‌های مصرف تری‌گلیسرید (مانند متابولیسم تخریب و خارج کردن لیپوپروتئین) غلبه کند و منجر به تجمع چربی (مانند تری‌گلیسرید) درون سلول‌های کبدی شود. چاقی با تغییر میکروبیوتای روده<sup>۲</sup>، تجمع تری‌گلیسرید را در سلول کبدی تحریک می‌کند تا برداشت انرژی از منابع غذایی و نفوذپذیری روده را بهبود بخشد. کاهش عملکرد سدی روده، مواجهه کبد را با محصولات مشتق از روده افزایش می‌دهد و سلول‌های کبدی را برای تولید واسطه‌های التهابی مهار کننده فعالیت انسولین تحریک می‌کند. ذخایر چربی در افراد چاق نیز عوامل محلول بسیاری (آدیپوکین‌ها) را تولید می‌کنند که حساسیت بافتی انسولین را مهار می‌کنند. مقاومت به انسولین منجر به هیپرگلیسمی می‌شود و پانکراس برای تولید انسولین بیشتر تحریک می‌شود تا هموستاز گلوکز حفظ شود. با این حال، هیپرانسولینمی برداشت لیپید، سنتز چربی و ذخیره چربی را نیز افزایش می‌دهد. نتیجه قطعی، تجمع تری‌گلیسرید در کبد (مانند استئاتوز) می‌باشد.

تری‌گلیسرید به خودی خود، سمیت کبدی ندارد. با این حال، پیش‌سازهای آن (مانند اسیدهای چرب و دی‌اسیل گلیسرول) و محصولات متابولیک (مانند گونه‌های واکنشی اکسیژن) می‌توانند به سلول‌های کبدی آسیب برسانند و منجر به سمیت چربی<sup>۳</sup> سلول کبدی شوند. سمیت چربی، منجر به تولید سایر عوامل (مانند سیتوکین‌های التهابی، واسطه‌های هورمونی) نیز می‌شود که سیستم‌هایی را که به صورت طبیعی حیات سلول‌های کبدی را حفظ می‌کنند، بی‌نظم می‌سازد. نتیجه خالص آن، افزایش مرگ سلول‌های کبدی است. سلول‌های کبدی در حال مرگ، عوامل مختلفی را آزاد می‌سازند که منجر به پاسخ بهبود زخم می‌شوند تا سلول‌های کبدی از دست رفته را جایگزین (بازسازی) کند.

توجیه نمی‌شود. به این دلیل که شیوع افزایش ALT نهان‌زاد (کریپتوزنیک)، با افزایش شاخص توده بدنی افزایش می‌یابد، فرض بر این است که در اثر NASH رخ می‌دهد. از این رو، در هر زمانی، در حدود ۲۵٪ افرادی که مبتلا به NAFLD می‌باشند، NASH وجود دارد (یعنی در حدود ۶ درصد جمعیت کل بزرگسالان ایالات متحده). در مطالعات مقطعی کوچکتر، از بیماران NASH در مراکز مرجع ثالثیه بیوپسی کبدی گرفته شد و فیبروز پیشرفته یا سیروز را در حدود ۲۵٪ افراد مورد مطالعه نشان داد. بنابراین، با تعمیم‌دهی، سیروز در حدود ۶٪ از مبتلایان به NAFLD (یعنی حدود ۱/۵ تا ۲ درصد جمعیت کل ایالات متحده) رخ می‌دهد. در افراد مبتلا به NASH با سن بالاتر از ۴۵ تا ۵۰ سال و اضافه وزن / چاقی یا مبتلا به دیابت نوع ۲، احتمال فیبروز کبدی پیشرفته در بیشترین حد قرار دارد.

برای این که چشم‌انداز بهتری از این اطلاعات در ذهن داشته باشیم، یادآوری این نکته کمک کننده خواهد بود که شیوع سیروز مرتبط با هپاتیت C در ایالات متحده در حدود ۵٪ می‌باشد. بنابراین، سیروز مرتبط با NAFLD در حدود ۳ تا ۴ برابر شایع‌تر از سیروز ایجاد شده به علت عفونت هپاتیت C مزمن می‌باشد. در راستای این اطلاعات، کارشناسان پیش‌بینی کرده‌اند که در دهه آینده NAFLD از هپاتیت C به عنوان شایع‌ترین اندیکاسیون پیوند کبد در ایالات متحده پیشی خواهد گرفت. سیروز ناشی از NAFLD نیز همانند سیروز ناشی از سایر بیماری‌های کبدی، احتمال سرطان کبدی اولیه را افزایش می‌دهد. گزارش شده است که کارسینوم سلول کبدی و کلانژیوکارسینوم داخل کبدی (ICC) در بیماران NAFLD بدون سیروز رخ می‌دهد که پیشنهاد می‌کند که NAFLD می‌تواند یک بیماری پیش بدخیم باشد. NAFLD، NASH و سیروز ناشی از NAFLD، به بزرگسالان محدود نمی‌شوند و در کودکان نیز دیده شده‌اند. همانند بزرگسالان، چاقی و مقاومت به انسولین، عوامل خطر اصلی NAFLD در کودکان می‌باشد. بنابراین افزایش بروز و شیوع چاقی در کودکان نشان دهنده این است که احتمالاً NAFLD، در آینده، بار بیماری کبدی بیشتری را بر جامعه تحمیل خواهد کرد.

1- de novo

2- intestinal microbiota

3- lipotoxicity

همچنین شامل به کارگیری سلول‌های ایمنی می‌باشد که عواملی را آزاد می‌سازند که آسیب کبدی و ترمیم را تعدیل می‌کنند. تظاهر مرفولوژیک سمیت چربی و پاسخ‌های ترمیم زخم ناشی از آن، NASH می‌باشد. از آنجا که شدت و طول مدت آسیب کبدی لیپو توکسیک، شدت و طول مدت ترمیم را مشخص می‌سازد، ویژگی‌های بافتی و پیامدهای NASH، متغیر می‌باشد. پیامدهای بالقوه NASH مزمن، سیروز و سرطان کبدی است. سیروز در نتیجه ترمیم بیهوده زخم می‌دهد که به معنی تجمع پیشرونده سلول‌های ترمیم زخم، ماتریکس فیبروز، و ساختار عروقی غیر طبیعی (اسکار)، به جای بازسازی / بازآفرینی<sup>۱</sup> پارانشیم سالم کبدی می‌باشد. سرطان‌های کبدی که اولیه هنگامی به وجود می‌آیند که سلول‌های کبدی بدخیم از مکانیسم‌هایی که به صورت طبیعی رشد بازآفرینی را کنترل می‌کنند فرار کنند. مکانیسم‌هایی که مسئول ترمیم بیهوده (سیروز) و سرطان‌زایی کبد می‌باشند، به خوبی شناخته نشده‌اند. از آنجا که بازآفرینی کبد طبیعی یک روند بسیار پیچیده می‌باشد، فرصت‌های بسیاری برای بی‌نظمی و به تبع آن ناهمگونی پاتوفیزیولوژیک وجود دارد. تا به امروز، ابداع تست‌های تشخیصی و روش‌های درمانی ترمیم کبدی مختل / بی‌نظم (مانند سیروز و سرطان)، به علت این ناهمگونی محدود بوده است. بنابراین، راهکارهای امروزی با پیشگیری و/یا کاهش آسیب کبدی لیپو توکسیک، بر محدود کردن ترمیم مختل متمرکز می‌باشد.

### تشخیص

برای تشخیص NAFLD، اثبات چربی کبدی افزایش یافته در نبود مصرف سطوح آسیب رسان الکلی، ضروری است. آستانه‌های احتمالی مصرف خطرناک الکلی تبیین شده‌اند که به صورت ذیل است: مصرف بیش از یک بار در روز در زنان و بیش از دو بار در روز در مردان، بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک، هنگامی که مصرف عاداتی الکلی از این مقادیر بیشتر شود، افزایش آمینوترانسفراز سرم، شیوع بیشتری می‌یابد. در این مطالعات، یک بارنوشیدن به صورت مصرف ۱۰g اتانول تعریف شده بود و بنابراین، هم ارز یک قوطی آبجو، ۴ اونس شراب یا ۱/۵ اونس (یک گیللاس)

### جدول ۱-۳۶۴ علل دیگر استئاتوز کبدی

- بیماری کبدی الکلی
- هپاتیت C (به خصوص ژنوتیپ ۳)
- نقایص درونی متابولیسم
- آبتالیو برونشیتی
- بیماری ذخیره استرکلسترول (cholesterol ester)
- گالاکتوزمی
- بیماری ذخیره گلیکوژن
- عدم تحمل ارثی فروکتوز
- هموسیتینوری
- کمبود کارنیتین سیستمیک
- تیروزینمی
- سندرم وبر-کریستین (wolman's disease)
- بیماری ویلسون
- بیماری ولمن
- دارو (جدول ۲-۳۶۴)
- منفرد
- مواجهه صنعتی با بتروشیبی
- بیماری انتهایی روده
- لیپویدستروپی
- افزایش رشد باکتری
- starvation
- تغذیه وریدی
- عمل جراحی
- تغییر مسیر صفراوی پانکراسی
- برداشتی وسیع روده کوچک
- بای بس معده
- بای بس رزئو ایلئال
- سندرم رای (reye's syndrome)
- کبد جرب حاد حاملگی
- سندرم HELLP (آنمی همولیتیک، افزایش آنزیم‌های کبدی، کاهش شمارش پلاکته)

این ترمیم، شامل گسترش موقت سایر انواع سلولی (مانند میلو فیبروبلاست ها و سلول‌های اجدادی) است که ماتریکس را ساخته و تخریب می‌کنند، ساختار عروقی را تغییر شکل می‌دهند، و هپاتوسیت‌های جایگزین را تولید می‌کنند، و

نوشیدنی‌های عرقی<sup>۱</sup> است. سایر علل تجمع چربی در کبد (به‌خصوص مواجهه با داروهای مشخص، جدول ۲-۳۶۴) و آسیب کبدی (مانند هپاتیت ویروسی، بیماری کبدی خود ایمنی، اضافه بار آهن یا مس، نقص  $\alpha 1$  آنتی تریپسین) باید رد شده باشد. بنابراین، برای تشخیص NAFLD به تست‌های تهاجمی نیاز نداریم؛ می‌توان با شرح حال و معاینه فیزیکی، تصویربرداری کبدی (سونوگرافی اولین تست قابل قبول است؛ CT یا MRI حساسیت شناسایی چربی را بهبود می‌بخشند ولی به هزینه‌ها می‌افزایند) و تست‌های خونی و رد سایر بیماری‌های کبدی این بیماری را تشخیص داد. تأکید بر این نکته اهمیت دارد که در افراد مبتلا به NAFLD ممکن است اندازه کبد بزرگ نشده باشد و آمینوترانسفرازهای سرم و تست‌های عملکرد کبدی (مانند بیلی‌روبین، آلبومین، زمان پروترومبین) ممکن است کاملاً طبیعی باشند. از آنجا که هنوز آزمایش خون اختصاصی برای NAFLD وجود ندارد، تشخیص با شناسایی عوامل خطر NAFLD محکم‌تر می‌شود که عبارتند از: شاخص توده بدنی بالا، مقاومت به انسولین / دیابت شیرین نوع ۲، و سایر پارامترهای نشان دهنده سندرم متابولیک (مانند افزایش فشارخون سیستمیک، دیس‌لیپیدمی، هیپراوریسمی / نقرس، بیماری قلبی عروقی؛ فصل ۴۲۲) در بیمار یا اعضای خانواده.

تعیین شدت آسیب کبدی و اسکار ناشی از NAFLD (مرحله‌بندی NAFLD) از تشخیص آن مشکل‌تر است. با این حال مرحله‌بندی اهمیت ویژه‌ای دارد، چرا که برای تعیین پیش‌آگهی و پیشنهادات درمانی ضروری است. هدف مرحله‌بندی عبارت است از: افتراق بیماران مبتلا به NASH از بیماران مبتلا به استئاتوز ساده و شناسایی مبتلایان NASH که فیروز پیشرفته دارند. احتمال ایجاد ناتوانی یا مرگ و میر ناشی از کبد در طول ده سال در استئاتوز ناچیز است، و از این رو، می‌توان این زیرگروه از بیماران NAFLD را تحت نظر گرفت (مراجعة به بحث پایین). در مقابل، از آنجا که در بیماران مبتلا به NASH و زیرگروهی که فیروز پیشرفته دارند، میزان ناتوانی و مرگ و میر ناشی از کبد در طول ۱۰ سال به‌صورت واضحی افزایش می‌یابد، پیگیری و درمان دقیق‌تری مورد نیاز است.

می‌توان رویکردهای مرحله‌بندی را به تست‌های غیر

تهاجمی (مانند آزمایش خون، معاینه فیزیکی، و تصویربرداری) و رویکردهای تهاجمی (مانند بیوپسی کبد) تقسیم کرد. شواهد اختلال عملکرد کبدی در آزمایش خون (مانند هیپر بیلی‌روبینمی، هیپوآلبومینمی، زمان پروترومبین طولانی) یا افزایش فشارخون پورت (مانند ترومبوسیتوپنی) و نشانه‌های افزایش فشارخون پورت در معاینه فیزیکی (مانند آنژیوم عنکبوتی<sup>۲</sup>، اریتم کف دست، اسپلنومگالی، آسیت، کلاپینگ، انسفالوپاتی) پیشنهادکننده‌ی تشخیص NASH پیشرفته می‌باشد. با این حال در حال حاضر، بیوپسی کبد استاندارد طلایی تعیین شدت فیروز و آسیب کبدی می‌باشد چرا که این روش نسبت به سایر روش‌ها برای تعیین شدت NAFLD، حساس‌تر و اختصاصی‌تر است. اگر چه بیوپسی کبد تهاجمی است اما به‌ندرت با عوارض جانبی مهمی مانند خون‌ریزی قابل توجه، درد، یا سوراخ کردن سهوی سایر اعضا، عارضه دار می‌شود و نسبتاً بی‌خطر است. با این حال، خطاهای نمونه‌گیری احتمالی در بیوپسی رخ می‌دهد مگر این که بافت ۲ سانتی‌متر یا بیشتر به‌دست آید. علاوه بر این، بررسی بافت در یک زمان خاص برای تعیین پیشرفت یا پسرفت روندهای بیماری‌زایی قابل اعتماد نیست. ریسک بیوپسی‌های کبدی پشت سر هم در یک بازه زمانی کوتاه، خارج از مطالعات تحقیقاتی عموماً غیر قابل قبول است. این محدودیت‌های بیوپسی کبد منجر به تلاش برای ایجاد رویکردهای غیر تهاجمی برای مرحله‌بندی NAFLD شده است. در NAFLD، همانند بسیاری از انواع بیماری کبدی مزمن، سطوح آمینوترانسفرازهای سرم (AST و ALT) به‌صورت قابل اعتمادی شدت آسیب سلول کبدی، وسعت مرگ سلولی کبد، یا فیروز و التهاب کبد را منعکس نمی‌سازد. بنابراین این شاخص برای تعیین این که کدام یک از افراد مبتلا به NAFLD، مبتلا به NASH هستند، مناسب نیست. این موضوع منجر به تحقیقاتی برای شناسایی شاخص‌های بهتری برای آسیب کبدی شده است. به نظر می‌رسد سطوح سرمی کراتین ۸ و کراتین ۱۸، جایگزین‌های نویدبخشی باشند. کراتین ۸ و ۱۸ (K8/18)، پروتئین‌های اسکلت سلولی اپی‌تلیوم می‌باشند که در طول مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) شکسته می‌شوند. هنگامی که سلول‌های کبدی می‌میرند، K8/18 شکسته شده و کامل به خون رها می‌شوند،

تعیین شدت آسیب کبدی و اسکار ناشی از NAFLD (مرحله‌بندی NAFLD) از تشخیص آن مشکل‌تر است. با این حال مرحله‌بندی اهمیت ویژه‌ای دارد، چرا که برای تعیین پیش‌آگهی و پیشنهادات درمانی ضروری است. هدف مرحله‌بندی عبارت است از: افتراق بیماران مبتلا به NASH از بیماران مبتلا به استئاتوز ساده و شناسایی مبتلایان NASH که فیروز پیشرفته دارند. احتمال ایجاد ناتوانی یا مرگ و میر ناشی از کبد در طول ده سال در استئاتوز ناچیز است، و از این رو، می‌توان این زیرگروه از بیماران NAFLD را تحت نظر گرفت (مراجعة به بحث پایین). در مقابل، از آنجا که در بیماران مبتلا به NASH و زیرگروهی که فیروز پیشرفته دارند، میزان ناتوانی و مرگ و میر ناشی از کبد در طول ۱۰ سال به‌صورت واضحی افزایش می‌یابد، پیگیری و درمان دقیق‌تری مورد نیاز است.

می‌توان رویکردهای مرحله‌بندی را به تست‌های غیر

می باشند. علاوه بر این، به نظر می رسد که سطوح K8/18 با شدت فیروز کبدی در ارتباط است، سطوح بالاتر نشان دهنده افرادی است که با احتمال بیشتری مبتلا به اسکار شدید (مانند سیروز یا فیروز کبدی پیشرفته) می باشند. با این که تست K8/18 نویدبخش است اما هنوز به روش بالینی استاندارد تبدیل نشده است. سایر آزمایش های خون و رویکردهای تصویر برداری که فیروز کبدی را اندازه گیری می کنند در حال ایجاد هستند. اخیراً FDA ایالات متحده، نوعی تست مبتنی بر اولتراسوند (Fibro Scan) را تصویب کرده است که سفتی کبد را به عنوان شاخص جایگزینی برای فیروز اندازه گیری می کند (فصل ۳۵۸). این روش جدید را احتمالاً می توان به صورت سریال برای پایش پیشرفت و پسرقت فیروز در بیماران NAFLD به کاربرد. مطالعاتی که مشخصات اپراتور دریافت کننده K8/18 به علاوه فیروواسکن را در مقابل بیوپسی کبد برای پایش سیر NAFLD مقایسه می کند در حال انجام است.

### ویژگی های بالینی NAFLD

اکثر مبتلایان به NAFLD، علامتی ندارند. این بیماری اغلب زمانی تشخیص داده می شود که در طول ارزیابی انجام شده به علل دیگر، متوجه آمینوترانسفرازهای کبدی غیر طبیعی یا ویژگی های کبد چرب شده باشیم. همچنین ممکن است در طول بررسی درد شکمی مبهم RUQ، هپاتومگالی یا ظاهر غیر طبیعی کبد در جراحی شکمی، NAFLD تشخیص داده شود. چاقی در ۵۰ تا ۹۰ درصد بیماران دیده می شود. اکثر بیماران مبتلا به NAFLD سایر ویژگی های سندرم متابولیک (فصل ۴۲۲) را نیز دارند. بعضی از بیماران نشانه های ناچیزی از بیماری کبدی مزمن (مانند آنزیمو عنکبوتی، اریتم کف دست، یا اسپلنومگالی) را نشان می دهند. در تعداد کمی از بیماران مبتلا به NAFLD پیشرفته، ممکن است عوارض بیماری کبدی مرحله نهایی (مانند زردی، تظاهرات افزایش فشارخون پورت مانند آسیت یا خونریزی از واریس)، اولین یافته های بالینی بیماری باشند.

ارتباط NAFLD با چاقی، دیابت، هیپرتری گلیسریدمی، افزایش فشارخون و بیماری قلبی عروقی به خوبی شناخته شده است. سایر موارد عبارتند از: خستگی

جدول ۲-۳۶۴ داروهایی که موجب استئاتوز کبدی می شوند

#### داروهای سیتوتوکسیک و سیتواستانیک

- آل - آسباریناز
- آزاسیتیدین (Azacitidine)
- آزاسرین (Azaserine)
- بلنوماپسین
- متوترکسات
- پوروماپسین (puromycin)
- تتراسیکلین
- داکسی سیکلین

#### فلزات

- Antimony
- نمک های باریم
- کروم
- فسفر
- خاک های نادر با تعداد انمی پایین
- ترکیبات نالیوم
- ترکیبات اورانیوم
- سایر داروها و توکسین ها

#### آمیودارون

● ۴، ۴۰- دی اتیل آمینواتوکسی هگزسترول

#### اتیونین

#### انیل بروماید

#### استروژن ها

#### گلوکوکورتيكوئیدها

#### درمان ضد تروروپروسی با فعالیت بالا

#### هیدرالازین

#### هیپوگلیسمین (Hypoglycin)

#### اورونات (Orotate)

#### پرهگزیلین مالئات (Perhexaline maleate)

#### سافرول

#### تاموکسیفن

و مطالعات نشان دهنده این هستند که سطوح سرمی K8/18 افراد مبتلا به NASH را از استئاتوز ساده یا کبد طبیعی افتراق می دهند و از سطوح آمینوترانسفراز سرم قابل اعتمادتر

**رژیم غذایی و ورزش** تغییرات سبک زندگی و اصلاح رژیم غذایی، اساس درمان NAFLD را تشکیل می‌دهند. در مطالعات متعددی نشان داده شده است که می‌توان با اصلاح سبک زندگی سطوح آمینوترانسفرازهای سرم و استئاتوز کبدی را بهبود بخشید، کاهش وزن به میزان ۳ تا ۵ درصد، استئاتوز را بهبود می‌بخشد اما کاهش وزن بیشتری (تا ۱۰ درصد) برای بهبود استئاتوز هیپاتیت مورد نیاز است. به نظر می‌رسد که محتوای مختلف درشت مغذی‌های رژیم غذایی (مانند رژیم‌های کم کربوهیدرات در مقابل کم چربی، رژیم‌های چربی اشباع در مقابل غیر اشباع) و شدت‌های مختلف محدودیت کالری قابل مقایسه باشند. در بزرگسالان مبتلا به NAFLD، ممکن است دوره‌های ورزشی که تناسب اندام را بهبود می‌بخشند، برای کاهش استئاتوز کبدی کفایت کنند اما تأثیر این دوره‌ها بر سایر جنبه‌های بافت‌شناسی کبد ناشناخته می‌باشند. متأسفانه، اکثر بیماران مبتلا به NAFLD موفق به کاهش وزن ممتد نمی‌شوند. با این که درمان‌های دارویی مانند ارلیستات<sup>۱</sup>، توبیرامات<sup>۲</sup>، و فنترمین<sup>۳</sup> جهت تسهیل کاهش وزن در دسترس می‌باشند، نقش این داروها در درمان NAFLD در حد تجربی است.

**درمان‌های دارویی** داروهای متعددی در سطح تحقیقات و بالینی امتحان شده‌اند. تاکنون هیچ دارویی برای درمان NAFLD توسط FDA به تصویب نرسیده است. از این رو، یک حیطه فعال برای تحقیق می‌باشند. از آنجا که NAFLD ارتباط محکمی با سندرم متابولیک و دیابت نوع ۲ (فصل ۴۱۷ و ۴۱۸) دارد، تأثیر داروهای مختلف افزایش حساسیت به انسولین، آزمایش شده است. متفورمین به‌عنوان دارویی که عمدتاً حساسیت کبدی انسولین را بهبود می‌بخشد، در مطالعات کوچک open-label<sup>۴</sup> متعددی در بزرگسالان و یک کارآزمایی تصادفی شده آینده‌نگر بزرگتر در کودکان (به‌نام مطالعه TONIC) ارزیابی شده است. گرچه در مطالعات متعددی که بر روی بزرگسالان مبتلا به NASH انجام شده‌اند، بهبودی در سطوح آمینوترانسفرازها و/یا

مزمّن، تغییر خلق، آپنه انسدادی خواب، اختلال عملکرد تیروئید، و سندرم درد مزمن. NAFLD عوامل خطر مستقلی برای سندرم متابولیک (فصل ۴۲۲) می‌باشد. در مطالعات طولی پیشنهاد شده است که بیماران مبتلا به NASH، ریسک ایجاد سندرم متابولیک، ۲ تا ۳ برابر بیشتر است. به‌صورت مشابهی، در مطالعات نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به NASH، احتمال ابتلا به افزایش فشارخون و دیابت ملیتوس بیشتر است. همچنین حضور NAFLD به‌صورت مستقلی با اختلال عملکرد اندوتلیوم، افزایش ضخامت انتیمی کاروتید، و تعداد پلاک‌های کاروتید و شریان‌های کرونری در ارتباط است. این اطلاعات نشان دهنده این است که در مجموع NAFLD اثرات زیان‌آور بسیاری بر سلامت دارد.

### درمان NAFLD

می‌توان درمان NAFLD را به سه بخش تقسیم کرد: (۱) درمان اختصاصی بیماری کبدی ناشی از NAFLD، (۲) درمان بیماری‌های همراه NAFLD، و (۳) درمان عوارض NAFLD پیشرفته. بحث پیش‌رو، بر درمان‌های اختصاصی NAFLD و اثر آنها بر بیماری‌های همراه NAFLD (مقاومت به انسولین / دیابت، چاقی، دیس‌لیپیدمی) متمرکز می‌باشد. درمان عوارض NAFLD پیشرفته، شامل کنترل عوارض سیروز و افزایش فشارخون پورت (مانند سرطان‌های کبدی اولیه) می‌باشد. رویکردهایی که برای دستیابی به این اهداف به کار می‌رود، مشابه رویکردهای مورد استفاده در سایر بیماری‌های کبدی مزمن می‌باشد و در بخش‌های دیگری از کتاب بحث شده است (فصل ۳۶۵ و ۱۱۱).

در حال حاضر، هیچ‌گونه درمان مصوب FDA برای NAFLD وجود ندارد. بنابراین، رویکردی که در حاضر برای کنترل NAFLD به کار می‌رود بر درمان برای بهبودی عوامل خطر NASH (مانند چاقی، مقاومت به انسولین، سندرم متابولیک، دیس‌لیپیدمی) متمرکز می‌باشد. بر اساس درک ما راجع به ماهیت NAFLD، در حال حاضر، تنها بیماران مبتلا به NASH یا افراد با تظاهرات فیروز کبدی در بیوپسی کبد، به عنوان گروه هدف درمان دارویی در نظر گرفته می‌شوند. با بهبود درک ما راجع به پاتوفیزیولوژی بیماری، ممکن است این رویکرد و اهداف احتمالی درمان تغییر کنند.

1- orlistat

2- topiramate

3- phentermine

۴- مطالعه open-label نوعی کارآزمایی می‌باشند که در آن محققین و شرکت کنندگان در هر گروه می‌دانند که چه درمانی استفاده شده است -

مطالعات بهبودی مختصری در سطوح آمینوترانسفراز، تظاهرات رادیوگرافیک استئاتوز کبدی، و / یا تظاهرات بافت‌شناسی NASH مشاهده شد. در مطالعات TONIC و PIVEN، ویتامین E ( $800\text{ IU}$  در روز) نیز با دارونما مقایسه شد. در مطالعه PIVENS، ویتامین E تنها دارویی بود که به هدف اولیه تعیین شده (مانند بهبودی در استئاتو هپاتیت، التهاب لوبولی و امتیاز استئاتوز بدون افزایش در امتیاز فیروز) رسید. این هدف در ۴۳٪ بیماران در گروه ویتامین E ( $p=0/001$  در مقابل دارونما)، ۳۴٪ بیماران گروه پیوگلیتازون ( $p=0/004$  در مقابل دارونما)، و ۱۹٪ گروه دارونما مشاهده شد. همچنین ویتامین E در کارآزمایی TONIC در کودکان مبتلا به NASH، موجب بهبود بافت‌شناسی شد. با این حال، اخیراً یک مطالعه مبتنی بر جمعیت نشان داد که درمان طولانی مدت ویتامین E، احتمال مرگ و میز قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. بنابراین، باید ویتامین E را به عنوان داروی خط اول تنها برای بیماران غیر دیابتی مبتلا به NASH در نظر داشت. همچنین، با توجه به اثرات منفی بالقوه بر سلامت قلبی عروقی، باید تا زمانی که نسبت ریسک به منفعت و تأثیر درمانی طولانی مدت ویتامین E مشخص شد، در مصرف این دارو جانب احتیاط را در نظر داشت. اورسو دئوکسی کولیک اسید<sup>۱</sup> (نوعی اسید صفراوی که بیماری‌های کبدی کلساتیک مشخصی را بهبود می‌بخشد) و بتائین<sup>۲</sup> (متابولیت کولین که موجب افزایش سطوح SAM و کاهش آسیب اکسیداتیو سلولی می‌شود) در مبتلایان به NASH هیچ‌گونه فواید بافت‌شناسی در مقایسه با دارونما نداشتند. شواهد تجربی‌ای برای پشتیبانی از مصرف اسیدهای چرب امگا-۳ در NAFLD وجود دارد؛ با این حال، اخیراً در یک مطالعه بزرگ چند مرکزی با گروه شاهد مصرف کننده دارونما، هیچ‌گونه فواید بافت‌شناسی نشان داده نشد. سایر درمان‌های دارویی نیز در NAFLD بررسی شده‌اند (مانند پرویوتیک‌ها، آگونیست‌های گیرندهٔ فارزویید<sup>۳</sup>، داروهای ضد سیتوکین، آگونیست‌های پپتیدی شبه گلوکاگون، آنتاگونیست‌های دی‌پپتیدیل IV<sup>۴</sup>)؛ با این حال، اطلاعات کافی برای ارزیابی استفاده از این داروها به‌عنوان درمان استاندارد NASH در

بافت‌شناسی کبد مشاهده شده است، در مطالعه TONIC بر روی کودکان مبتلا به NASH، متفورمین موجب بهبود بافت‌شناسی کبد نشده است. بنابراین امروزه این دارو برای درمان NASH توصیه نشده است. مطالعات بدون شاهد open-label در مورد استفاده از تیزازولیدینیدئون‌ها (پیوگلیتازون و روسی گلیتازون) در بزرگسالان مبتلا به NASH نیز انجام شده است. این دستهٔ دارویی به‌عنوان بهبود دهندهٔ مقاومت سیستمیک انسولین شناخته شده است. در مطالعات کوچک بدون شاهد بر روی بیماران مبتلا به NASH، هر دوی این داروها آمینوترانسفرازها را کاهش داده‌اند و بعضی تظاهرات بافت‌شناسی را بهبود بخشیده‌اند. در کارآزمایی تصادفی شده بزرگی به نام PIVENS (پیوگلیتازون در مقابل ویتامین E در مقابل دارونما برای درمان ۲۴۷ بزرگسال غیر دیابتی مبتلا به NASH) که توسط سازمان ملی سلامت پشتیبانی شده بود، ثابت شد که در طول ۱۸ ماه بهبود بافت‌شناسی NASH، در بیماران درمان شده با پیوگلیتازون ( $30\text{ mg}$  در روز)، بیشتر از افرادی بوده است که دارونما دریافت کرده‌اند (۴۷ در مقابل ۲۱٪،  $p=0/001$ ). با این حال، بسیاری از افرادی که پیوگلیتازون دریافت کردند دچار افزایش وزن شدند و فیروز کبدی در آنها بهبود نیافت. همچنین لازم به ذکر است که بی‌خطر بودن و تأثیر طولانی مدت تیزازولیدینیدئون‌ها در بیماران مبتلا به NASH ثابت شده است. پیگیری ۵ سالهٔ بیمارانی که با روسی گلیتازون درمان شدند هیچ‌گونه کاهشی را در فیروز کبدی نشان نداد و این دارو موجب افزایش احتمال طولانی مدت مرگ و میر قلبی عروقی شد. از این رو این دارو برای درمان NAFLD توصیه نشده است. احتمال دارد که پیوگلیتازون بی‌خطرتر باشد چرا که در یک متآنالیز بزرگ که اخیراً انجام شده است، این دارو موجب کاهش مرگ و میر کلی، آنفارکتوس میوکارد و سکنه مغزی شده است. با این حال در مورد بیماران با اختلال عملکرد میوکارد، باید احتیاط کرد.

آنتی‌اکسیدان‌ها برای درمان NAFLD بررسی شده‌اند چرا که به‌نظر می‌رسد که استرس اکسیداتیو در پاتوژنز NASH مشارکت دارد. ویتامین E به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان ارزان کارآمد، در مطالعات کوچک متعددی بر روی کودکان و بزرگسالان با نتایج متفاوت بررسی شده است. در تمام این مطالعات، ویتامین E به خوبی تحمل شده است و در اکثر این

1- ursodeoxycholic acid 2- betaine

3- farnesoid x receptor agonists

4- dipeptidyl IV antagonists

بالین وجود ندارد.

استاتین‌ها دسته دارویی مهمی برای درمان دیس‌لیپیدمی و کاهش ریسک قلبی عروقی می‌باشند. شواهدی مبنی بر این وجود ندارد که استاتین‌ها در بیماران با هر گونه بیماری کبدی مزمن (شامل NAFLD) موجب نارسایی کبد می‌شوند. بروز افزایش آنزیم کبدی در بیماران NAFLD که استاتین دریافت می‌کنند با گروه شاهد سالم یا بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های مزمن کبدی تفاوتی ندارد. علاوه بر این، در مطالعات متعددی نشان داده شده است که استاتین می‌تواند در بیماران مبتلا به NASH سطح آمینوترانسفرازها و بافت‌شناسی را بهبود بخشد. با این حال، تمایلی برای مصرف استاتین‌ها در بیماران مبتلا به NAFLD وجود ندارد. عدم وجود شواهدی برای مضر بودن استاتین‌ها برای کبد در بیماران مبتلا به NAFLD، به همراه افزایش احتمال ناتوانی و مرگ و میر قلبی عروقی در بیماران NAFLD، گواهی بر فواید مصرف استاتین‌ها برای درمان دیس‌لیپیدمی در بیماران مبتلا به NAFLD/NASH می‌باشد.

### جراحی باریتریک<sup>۱</sup> اگر چه تمایل به جراحی

باریتریک به عنوان درمان NAFLD وجود دارد، در مقاله Cochrane که اخیراً منتشر شد، نتیجه‌گیری شد که نبود کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده یا مطالعات بالینی کافی از ارزیابی قطعی فواید و مضرات جراحی باریتریک به عنوان درمان NASH جلوگیری می‌کند. در اکثر مطالعات راجع به جراحی باریتریک ثابت شده است که جراحی باریتریک در افراد مبتلا به بیماری کبدی مزمن جبران شده، عموماً بی‌خطر است و استئاتوز کبدی و التهاب نکرولی (تظاهرات NAFLD/NASH) را بهبود بخشد؛ با این حال، اثرات آن بر روی فیبروز کبدی متغیر بوده است. نگرانی ادامه دارد چون بعضی از بزرگترین مطالعات آینده‌نگر نشان داده‌اند که ممکن است فیبروز کبدی بعد از جراحی باریتریک پیشرفت کند. بنابراین مقاله Cochrane نتیجه‌گیری کرد که اطلاعات کافی برای پیشنهاد جراحی باریتریک به عنوان درمان اولیه NASH وجود ندارد. همچنین توافق بر سر این موضوع وجود دارد که بیماران مبتلا به افزایش فشارخون پورت و سیروز ناشی از NAFLD باید از کاندیدهای جراحی

باریتریک کنار گذاشته شوند. با این حال، با توجه به شواهد فزاینده راجع به مزایای جراحی باریتریک در عوارض سندرم متابولیک در افراد با چاقی مقاوم، در بیماران مبتلا به NAFLD یا NASH که از سایر لحاظ واجد شرایط می‌باشند ممنوعیت ندارد.

**پیوند کبد** بیماران مبتلا به NAFLD که دچار بیماری کبدی پیشرفته شده‌اند باید جهت پیوند کبد ارزیابی شوند (فصل ۳۶۸). پیامدهای پیوند کبد در بیماران که به درستی انتخاب شده‌اند مبتلا به NAFLD، در مجموع خوب بوده است، اما بیماری‌های همراهی که در ارتباط با NAFLD می‌باشند (مانند دیابت ملیتوس، چاقی، و بیماری قلبی عروقی) اغلب کاندیدهای پیوند کبد را محدود می‌سازند. ممکن است بعد از پیوند کبد، NAFLD عود کند. عوامل خطر NAFLD راجعه یا مجدد بعد از پیوند کبد چند عاملی می‌باشند و عبارتند از هیپرتری گلیسریدمی، چاقی، دیابت شیرین، و درمان‌های سرکوب ایمنی، به‌خصوص گلوکوکورتیکوئیدها.

### ملاحظات سلامت جهانی

امروزه اپیدمی چاقی به یک پدیده جهانی و پیشرونده تبدیل شده است. در سراسر جهان، بیش از یک میلیارد بزرگسال با اضافه وزن وجود دارد که حداقل ۳۰۰ میلیون از آنها به چاقی مبتلا هستند. به دنبال اپیدمی چاقی، بیماری‌های همراه متعددی (مانند NAFLD) پدید می‌آیند. NAFLD شایع‌ترین بیماری کبدی شناخته شده در کشورهای غربی و سریع‌الرشدترین فرم بیماری مزمن کبدی در سراسر دنیا می‌باشد. درک کنونی ماهیت بیماری NAFLD عمدتاً بر اساس مطالعاتی به دست آمده است که بر روی سفیدپوستانی که دچار اضافه وزن / چاقی شدند و در بزرگسالی مبتلا به سندرم متابولیک شدند، انجام شده است. اثر اپیدمی جهانی چاقی در کودکی بر بیماری‌زایی / پیشرفت NAFLD شناخته شده است. شواهد جدید ثابت کرده است که NAFLD پیشرفته (شامل سیروز و سرطان اولیه کبد) می‌تواند در کودکان رخ دهد، این مسئله نگرانی‌هایی را بر این مبنی به وجود می‌آورد که ممکن است



جدول ۱-۳۶۵ علل سیروز

الکلیسم  
هیپاتیت ویروسی مزمن  
هیپاتیت B  
هیپاتیت C  
هیپاتیت اتوایمون  
استئائوهایت غیرالکلی  
سیروز صفراوی  
سیروز صفراوی اولیه  
کلانژیت اسکروزان اولیه  
کلانژیوباتی اتوایمون  
سیروز قلبی  
بیماری منابولیک ارثی کبدی  
هموکروماتوز  
بیماری ویلسون  
کمبود آلفا-۱ آنتی ترپسین  
فیبروز کبستی  
سیروز کریمتورنیک

عملکرد آنها) و تغییر در میزان جریان خون می شود. فیبروز در نتیجه فعال شدن سلولهای ستاره ای کبد<sup>۲</sup> ایجاد می شود. فعال شدن این سلولها، منجر به تولید مقادیر بیشتری از کلاژن و دیگر اجزای ماتریکس خارج سلولی می گردد.

تظاهرات بالینی سیروز، نتیجه تغییرات آسیب شناختی کبد هستند و شدت بیماری کبد را نشان می دهند. اغلب آسیب شناسان کبد، در زمان ارزیابی نمونه های بیوپسی کبد، از درجه بندی<sup>۳</sup> و مرحله بندی<sup>۴</sup> استفاده می کنند. چگونگی درجه بندی و مرحله بندی در بیماریهای مختلف، متفاوت است و اکثر بیماریها (از جمله هیپاتیت ویروسی مزمن، بیماری کبد چرب غیرالکلی، و سیروز اولیه صفراوی)، درجه بندی و مرحله بندی خاص خود را دارند. فیبروز پیشرفته، معمولاً شامل فیبروز پل زنده<sup>۵</sup> همراه با ایجاد گرهک ها نشانگر مرحله<sup>۳</sup> و سیروز نشانگر مرحله<sup>۴</sup> می باشد. بیماران دچار سیروز، دارای میزان متغیری از جبران عملکرد کبدی هستند و پزشکان بالینی باید بین افراد دارای سیروز پایدار و جبران شده و موارد سیروز جبران نشده، افتراق قایل شوند.

- |                         |                           |
|-------------------------|---------------------------|
| 1- regenerative nodules | 2- hepatic stellate cells |
| 3- grading              | 4- staging                |
| 5- bridging fibrosis    |                           |

NAFLD با شروع در کودکی، نسبت به NAFLD تیپیک اکتسابی در بزرگسالی، دوره مهاجم تری را طی کند. بعضی بخش های پرجمعیت جهان در حال انقلاب صنعتی می باشند و آلودگی های محیطی مشخصی موجب تشدید NAFLD می شوند. در بعضی مطالعات نیز نشان داده شده است که احتمال سیروز ناشی از NAFLD و NASH می تواند در بعضی گروه های قومیتی مانند آسیایی ها، بعضی از اسپانیولی ها و بومی های آمریکا بیشتر باشد و در سایرین مانند سیاه پوستان آمریکایی، در مقایسه با سفیدپوستان کمتر است. گرچه تمام این متغیرها برای تلاش جهت پیش بینی دقیق اثر این بیماری کبدی ناشی از چاقی بر سلامت جهانی مشکل ساز می باشد، به نظر محتمل می رسد که در آینده، NAFLD به عنوان یک علت عمده بیماری کبدی مزمن در سراسر دنیا باقی بماند.

## سیروز و عوارض آن

### ۳۶۵

Bruce R. Bacon

سیروز یک تعریف بافت شناختی - آسیب شناختی بوده و دارای تظاهرات بالینی و عوارض مختلفی است که بعضی از آنها می توانند حیات فرد را مورد تهدید قرار دهند. در گذشته، تصور می شد سیروز، به هیچ عنوان برگشت پذیر نیست؛ ولی امروزه مشخص شده که در صورت برطرف شدن علت زمینه ای ایجادکننده سیروز، ممکن است فیبروز برگشت کند. این مسأله، بیش از همه خود را در درمان موفقیت آمیز هیپاتیت C مزمن نشان می دهد؛ لیکن در بیماران دچار هموکروماتوز که به طور موفقیت آمیزی درمان شده اند و در بیماران مبتلا به بیماری کبد الکلی که مصرف الکل را ترک کرده اند نیز برگشت فیبروز مشاهده می شود.

صرف نظر از علت سیروز، خصوصیات آسیب شناختی عبارت اند از ایجاد فیبروز تاحدی که ساختمان کبد به هم می ریزد و نیز، پیدایش گرهک های نوسازی<sup>۱</sup> (رژنراتیو). این مسأله، منجر به کاهش توده سلولهای کبدی (و بنابراین

می‌نوشتند. سی درصد از بزرگسالان در عرض ماه گذشته، دوره‌ای از می‌گساری<sup>۵</sup> داشته‌اند و بیش از ۷٪ افراد، به طور معمول، روزانه بیش از ۲ بار مشروب مصرف می‌کنند. متأسفانه، بیش از ۱۴ میلیون بزرگسال در ایالات متحده، ملاک‌های تشخیصی سوءمصرف یا وابستگی به الکل را دارند. در ایالات متحده، بیماری مزمن کبدی، دهمین علت شایع مرگ در بزرگسالان است و سیروز الکلی، مسؤول حدود ۴۰٪ مرگ‌های ناشی از سیروز است.

اتانول عمدتاً از طریق روده کوچک و به میزان کمتر، از معده جذب می‌شود. الکل دهیدروژناز (ADH) معدی، شروع‌کننده متابولیسم الکل است. سه سیستم آنزیمی، متابولیسم الکل را در کبد به عهده دارند. این سه آنزیم عبارتند از ADH سیتوزولی، سیستم اکسیدکننده اتانول میکروزومی (MEOS) و کانالاز پراکسیزومی. بخش عمده اکسیداسیون اتانول، توسط ADH صورت می‌گیرد و در نتیجه آن، استالدهید تولید می‌شود که یک مولکول بسیار فعال است و ممکن است اثرات متعددی داشته باشد. نهایتاً، استالدهید توسط آلدهید دهیدروژناز (ALDH) به استات متابولیزه می‌شود. مصرف اتانول، از طریق افزایش بازجذب اسید چرب و کاهش اکسیداسیون اسیدهای چرب و ترشح لیپوپروتئین‌ها، تجمع داخل سلولی تری‌گلیسریدها را افزایش می‌دهد. ساخت، گلیکوزیلاسیون و ترشح پروتئین‌ها مختل می‌شود. آسیب اکسیداتیو به غشای سلولهای کبدی، در نتیجه تولید انواع بنیان‌های فعال اکسیژن رخ می‌دهد. استالدهید، یک مولکول بسیار فعال است. این مولکول، با پروتئین ترکیب می‌شود و محصول افزونه‌ای<sup>۶</sup> پروتئین - استالدهید می‌سازد. این مجموعه‌ها، ممکن است در بعضی فعالیت‌های آنزیم و از جمله تولید میکروتوبول‌ها و حمل و نقل پروتئین‌های کبدی، اختلال ایجاد کنند. در آسیب سلول‌های کبدی با واسطه استالدهید، بعضی انواع اکسیژن واکنش‌دهنده می‌توانند سلولهای کوپفر را فعال کنند. در نتیجه، سیتوکین‌های پروفیبروزیک تولید می‌شوند که موجب آغاز و ادامه فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای و در نتیجه، تولید کلاژن و ماده زمینه‌ای خارج سلولی بیشتر

بیمارانی که بیماری کبدی آنها عارضه‌دار شده و در مرحله عدم جبران قرار دارند، باید مورد ارزیابی از نظر پیوند کبد قرار گیرند. بسیاری از عوارض سیروز، نیازمند درمان خاص خود هستند. افزایش فشار خون پورت<sup>۱</sup>، یک خصوصیت برجسته از سیروز جبران‌نشده است و مسؤول ایجاد آسیب و خونریزی از واریس‌های مروی - معدی (دو عارضه‌ای که بر سیروز جبران‌نشده دلالت می‌کنند) می‌باشد. کاهش عملکرد سلولهای کبد، منجر به زردی، اختلالات انعقادی و هیپوآلبومینمی می‌شود و از جمله علل انسفالوپاتی پورتوسیسستمیک محسوب می‌شود. سیروز به هر علتی که ایجاد شود، عوارض تقریباً یکسانی دارد. با این وجود، تقسیم‌بندی بیماران براساس علت بیماری کبدی مفید است (جدول ۱-۳۶۵). این بیماران را می‌توان به گروههای بزرگ سیروز الکلی، سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی مزمن، سیروز صفراوی و علل کمتر شایع مانند سیروز قلبی، سیروز کریپتوزیک و علل متفرقه دیگر تقسیم نمود.

## سیروز الکلی

مصرف بیش از حد الکل می‌تواند انواع مختلفی از بیماری مزمن کبدی را ایجاد کند؛ از جمله کبد چرب الکلی، هپاتیت الکلی و سیروز الکلی. به علاوه، مصرف زیاد الکل می‌تواند در بیماران مبتلا به دیگر بیماریهای کبد از جمله هپاتیت C، هموکروماتوز و کبد چرب ثانویه به چاقی موجب آسیب بیشتر کبد شود. مصرف طولانی‌مدت الکل می‌تواند در غیاب التهاب و/یا نکروز، فیبروز ایجاد کند. فیبروز می‌تواند مرکز لبولی<sup>۲</sup>، دور سلولی<sup>۳</sup> یا دوربابی<sup>۴</sup> باشد. وقتی فیبروز به میزان (درجه) خاصی رسید، ساختمان طبیعی کبد تخریب می‌شود و گرهک‌های نوسازی، جای سلولهای کبدی را می‌گیرند. در سیروز الکلی، معمولاً قطر گرهک‌ها کمتر از ۳mm است و به این سیروز، سیروز میکروندولی (ریزگرهکی) گفته می‌شود. با قطع مصرف الکل، ممکن است گرهک‌های بزرگتری ایجاد شوند و در نتیجه، سیروز مختلط میکروندولی و ماکروندولی (درشت گرهکی) به وجود آید.

**بیماری‌های الکلی شایع‌ترین ماده مورد استفاده در ایالات متحده است و بیش از دوسوم بزرگسالان، سالانه الکل**

1- portal hypertension

2- centrilobular

3- pericellular

4- periportal

5- binge

6- adduct



**شکل ۱-۳۶۵** قرمزی کف دست. این شکل قرمزی کف دست را در یک بیمار مبتلا به سیروز الکلی نشان می‌دهد. این قرمزی مرکز کم‌رنگ کف دست را احاطه کرده است.

این آزمونها غیر طبیعی هستند. بیماران ممکن است به دلیل خونریزی مزمن گوارشی، کمبودهای تغذیه‌ای، یا پرکاری طحال ناشی از هایپرتانسیون پورت و یا به دلیل اثر سرکوب‌کننده مستقیم الکلی بر روی مغز استخوان، دچار کم‌خونی شوند. یک نوع منحصر به فرد از کم‌خونی همولیتیک (با سلولهای خاردار<sup>۱</sup> و آکانتوسیت‌ها)، سندرم Zieve نامیده می‌شود که ممکن است در بیماران دچار هپاتیت الکلی شدید رخ دهد. تعداد پلاکتها معمولاً در ابتدای سیر بیماری به دلیل هایپرتانسیون پورت و پرکاری طحال کاهش می‌یابد. در بیماری پیشرفته، بیلی‌روبین تام سرم ممکن است طبیعی یا بالا باشد. بیلی‌روبین مستقیم معمولاً در بیماران با بیلی‌روبین تام طبیعی، اندکی افزایش یافته است ولی این میزان به طور معمول با وخیم‌تر شدن بیماری افزایش می‌یابد. زمان پروترومبین معمولاً طولانی می‌شود و اغلب به تجویز ویتامین K تزریقی پاسخ نمی‌دهد. سطح سدیم سرم معمولاً طبیعی است مگر این که بیماران دارای آسیت باشند که در آن صورت عمدتاً به دلیل مصرف مقدار زیاد آب آزاد، ممکن است کاهش پیدا کند. سطح آمینوترانسفرازهای سرم

می‌شوند. بافت همینند هم در مناطق اطراف پورت و هم در مناطق اطراف مرکز ایجاد می‌شود و نهایتاً، تریادهای پورت را به وریدهای مرکزی متصل می‌کند و گرهک‌های نوسازی را به وجود می‌آورد. تعداد هپاتوسیت‌ها کم می‌شود و با افزایش تولید و رسوب کلاژن همراه با ادامه تخریب هپاتوسیت‌ها، کبد منقبض و اندازه آن کوچک می‌شود. این فرایند سالها تا دهه‌ها طول می‌کشد و ادامه آن، با آسیب‌های مکرر است.

**ویژگی‌های بالینی** تشخیص بیماری الکلی کبد، نیازمند اخذ یک شرح حال دقیق در مورد میزان و مدت مصرف الکل است. بیماران مبتلا به بیماری الکلی کبد، ممکن است با علایم غیراختصاصی مانند درد مبهم ربع فوقانی راست شکم، تب، تهوع و استفراغ، اسهال، بی‌اشتهایی، و کسالت مراجعه کنند. از طرف دیگر، آنها ممکن است دارای عوارض اختصاصی تر بیماری کبدی مزمن شامل آسیت، ادم، یا خونریزی از دستگاه گوارش (GI) فوقانی شوند. بسیاری از موارد، به طور تصادفی و در زمان اتوپسی یا جراحی الکتیو کشف می‌شوند. دیگر تظاهرات بالینی، عبارت‌اند از ایجاد زردی یا انسفالوپاتی، شروع ناگهانی هر یک از این عوارض، ممکن است اولین واقعه‌ای باشد که بیمار را به سمت توجهات پزشکی سوق دهد. بیماران دیگر، ممکن است در طی ارزیابی به دلیل غیرطبیعی بودن آزمایش‌های معمول یافت شوند. در معاینه فیزیکی، کبد و طحال ممکن است بزرگ شده باشند و لبه کبد ممکن است سخت و گرهی (ندولار) باشد. یافته‌های شایع دیگر، عبارت‌اند از زردی صلبیه، اریتم کف دست (**شکل ۱-۳۶۵**)، آنژیوم عنکبوتی (**شکل ۲-۳۶۵**)، بزرگی غده پاروتید، چماقی شدن انگشتان، تحلیل ماهیچه‌ها، یا ایجاد ادم و آسیت. ممکن است موی بدن مردان کاهش یابد و دچار ژینکوماستی و آتروفی بیضه شوند که ممکن است نتیجه ناهنجاری‌های هورمونی یا اثر سمی مستقیم الکلی بر بیضه‌ها باشد. در زنان با سیروز الکلی پیشرفته، معمولاً قاعدگی نامنظم می‌شود و بعضی زنان ممکن است دچار آمنوره شوند. این تغییرات، معمولاً پس از قطع مصرف الکل برگشت پذیرند.

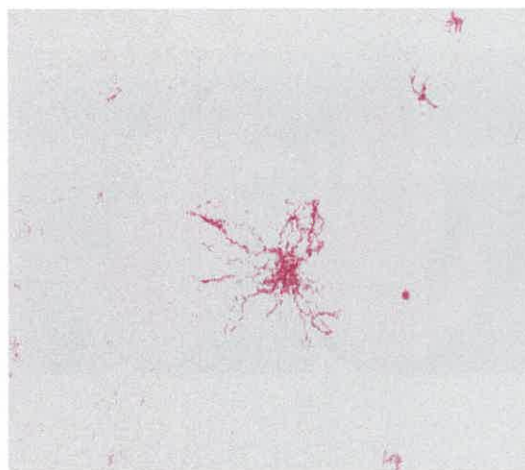
آزمون‌های آزمایشگاهی ممکن است در بیماران دچار مراحل زودرس سیروز الکلی جبران‌شده، کاملاً طبیعی باشند. از طرف دیگر، در بیماری کبدی پیشرفته، معمولاً بسیاری از

در بیماران دارای عوارض سیروز و آنهایی که به نوشیدن الکل ادامه می‌دهند، میزان بقای ۵ ساله کمتر از ۵۰ درصد است. بالعکس، در بیمارانی که می‌توانند مصرف الکل را کنار بگذارند، پیش‌آگهی به میزان زیادی بهبود پیدا می‌کند. در بیماران دچار بیماری پیشرفته کبد، پیش‌آگهی بد است؛ لیکن در افرادی که می‌توانند پرهیز خود را حفظ کنند، پیوند کبد یک گزینه موفقیت‌آمیز است.

### درمان سیروز الکلی

پرهیز از مصرف الکل، اساس درمان بیماران مبتلا به بیماری الکل کبدی را تشکیل می‌دهد. به علاوه، بیماران نیازمند تغذیه خوب و نظارت طولانی‌مدت پزشکی جهت درمان عوارض زمینه‌ای احتمالی هستند. عوارضی مانند آسیت و ادم خونریزی از واریس‌ها، یا انسفالوپاتی پورتوسیسستمیک، همگی نیازمند تدابیر درمانی اختصاصی هستند. گاهی گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران دچار هپاتیت الکلی شدید و فاقد عفونت استفاده می‌شوند. در بعضی مطالعات نشان داده شده میزان بقا افزایش می‌یابد. درمان صرفاً برای بیمارانی که مقدار عملکرد افتراقی<sup>۱</sup> (DF) بیشتر از ۳۲ دارند انجام می‌شود. DF، به صورت بیلی‌روبین تام سرم به علاوه تفاوت زمان پروترومبین بیمار نسبت به شاهد (برحسب ثانیه) ضرب در ۴/۶ محاسبه می‌شود. در بیمارانی که میزان DF بیشتر از ۳۲ است، میزان بقا با مصرف گلوکوکورتیکوئیدها ۲۸ روز افزایش می‌یابد.

درمان دیگری که مورد استفاده قرار گرفته است، عبارت است از پنتوکسی‌فیلین خوراکی که تولید عامل نکروز تومور آلفا ( $\text{TNF}-\alpha$ ) و سیتوکینهای پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد. برخلاف گلوکوکورتیکوئیدها که استفاده از آنها ممکن است با عوارض همراه باشد، تجویز پنتوکسی‌فیلین نسبتاً آسان است و عوارض بسیار اندکی دارد و یا بدون عارضه است. انواع مختلفی از درمانهای تغذیه‌ای چه به صورت خوراکی و یا تزریقی استفاده شده‌اند؛ ولی



**شکل ۲-۳۶۵** آنژیوم عنکبوتی. این شکل یک آنژیوم عنکبوتی را در یک بیمار مبتلا به سیروز هپاتیت C نشان می‌دهد. با برداشتن فشار مرکزی، شریانچه از مرکز به محیط شروع به پرسیدن می‌کند.

(AST، ALT) معمولاً بالا است؛ بخصوص در بیمارانی که به نوشیدن آب ادامه می‌دهند و معمولاً سطح AST، حدود دوبرابر سطح ALT است.

**تشخیص** در بیمارانی که دارای هر یک از خصوصیات بالینی، یافته‌های معاینه فیزیکی و یا نتایج آزمایشگاهی گفته شده در بالا باشند، باید ابتدا به بیماری الکلی کبد را مدنظر قرار داد. با این وجود، تشخیص نیازمند دانستن این نکته است که بیمار به مصرف یا سوءمصرف الکل ادامه می‌دهد. به علاوه، انواع دیگر بیماری کبدی مزمن (مانند هپاتیت مزمن ویروسی یا بیماری‌های متابولیک یا خودایمن کبد) باید مدنظر قرار گیرند یا رد شوند و در صورت وجود، باید رابطه علینی نسبی با مصرف الکل تعیین شود. بیوپسی کبد می‌تواند برای اثبات تشخیص مفید باشد ولی وقتی بیماران با هپاتیت الکلی مراجعه می‌کنند و مصرف الکل را قطع نکرده‌اند، عموماً بیوپسی کبد تا زمان قطع مصرف الکل برای حداقل ۶ ماه به تعویق افتد تا بتوان وسعت بیماری باقیمانده و غیربرگشت پذیر را مشخص نمود.

تا ۱۵٪ جمعیت به این ویروس آلوده شده‌اند. HCV یک ویروس غیرسیتوپاتیک است و آسیب وارده به کبد، احتمالاً ناشی از عوامل ایمنی است. مشخصه پیشرفت بیماری کبدی ناشی از هپاتیت مزمن C، فیروز بر پایه‌ی پورت همراه با فیروز پل زنده و تشکیل گرهک است که نهایتاً منجر به سیروز می‌شود. در سیروز ثانویه به هپاتیت C مزمن، کبد کوچک و چروکیده است و در بیوپسی کبد، سیروز مختلط میکرو و ماکروویکولی دیده می‌شود که مشخصه این بیماری است. علاوه بر افزایش فیروز که در سیروز ناشی از هپاتیت C دیده می‌شود، ارتشاح التهابی در نواحی پورت همراه با هپاتیت سطح مشترک<sup>۴</sup> و گاهی آسیب و التهاب هپاتوسلولار در بعضی از لوپولها یافت می‌شود. در بیماران مبتلا به HCV دارای ژنوتیپ ۳، استئانوز اغلب وجود دارد.

یافته‌های مشابهی در سیروز ناشی از هپاتیت مزمن B دیده می‌شود. از بیمارانی که در معرض هپاتیت B قرار می‌گیرند، تقریباً ۵٪ دچار هپاتیت مزمن B شده و تقریباً ۲۰٪ آنها در نهایت مبتلا به سیروز می‌گردند. رنگ آمیزی‌های اختصاصی برای HBc (آنتی ژن هسته هپاتیت B) و HBs (آنتی ژن سطحی هپاتیت B) مثبت‌اند و هپاتوسیت‌های شیشه‌مات<sup>۵</sup> که نشان‌دهنده HBsAg هستند، ممکن است دیده شوند. در ایالات متحده، تقریباً ۲ میلیون ناقل هپاتیت B وجود دارند، در حالی که در سایر نقاط دنیا، ویروس هپاتیت B آندمیک است (یعنی، آسیا، آسیای جنوب شرقی، بخش جنوب صحرائی آفریقا) و تا ۱۵٪ جمعیت ممکن است در زمان تولد، از مادر خود عفونت را کسب کنند. بنابراین، تصور می‌شود بیش از ۳۰۰ تا ۴۰۰ میلیون نفر در سراسر جهان مبتلا به هپاتیت B باشند. تقریباً ۲۵٪ این افراد، ممکن است نهایتاً دچار سیروز گردند.

**مشخصات بالینی و تشخیص** بیماران دچار سیروز ناشی از هپاتیت مزمن B یا C، ممکن است دارای علائم و نشانه‌های معمول بیماری مزمن کبدی باشند. ضعف، کسالت، درد مبهم ربع فوقانی راست شکم، و آزمایشهای

مشخص نیست که این روشها بقا را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهند یا خیر.

در مطالعات اخیر، از مهارگرهای تزریقی  $TNF-\alpha$  مانند اینفلکسی‌ماب<sup>۱</sup> یا اتانرسپت<sup>۲</sup> استفاده شده است. نتایج اولیه هیچ عارضه‌ای را نشان نداده‌اند، لیکن افزایش قابل ملاحظه‌ای در میزان بقا مشاهده نشده است. استروئیدهای آنابولیک، پروپیل تیواوراسیل، آنتی اکسیدان‌ها، کلشی سین و پنی سیل‌مین همگی مورد استفاده قرار گرفته‌اند ولی مزیت قابل ملاحظه‌ای نداشته‌اند و مصرف آنها توصیه نمی‌شود.

همان‌طور که پیشتر گفته شد، اساس درمان، قطع مصرف الکل است. تجربه مفید با داروهایی که میل به مصرف الکل را کاهش می‌دهند (مانند اکامپروسات کلسیم<sup>۳</sup>) موفقیت آمیز بوده است. بیماران ممکن است حتی در صورت وجود سیروز، از داروهای ضروری دیگر استفاده کنند. مصرف استامینوفن معمولاً در بیماران دچار بیماری کبدی توصیه نمی‌شود؛ لیکن در صورتی که میزان آن کمتر از ۲ گرم در روز باشد، عموماً مشکلی وجود ندارد.

## سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی مزمن B یا C

از بیمارانی که در معرض ویروس هپاتیت C (HCV) قرار گرفته‌اند، تقریباً ۸۰٪ مبتلا به هپاتیت مزمن C می‌شوند و حدود ۳۰-۲۰٪ آنها در عرض ۲۰-۳۰ سال دچار سیروز می‌گردند. بسیاری از این بیماران، به‌طور همزمان الکل نیز مصرف می‌کرده‌اند و بروز حقیقی سیروز ثانویه به هپاتیت C، مشخص نیست. با این حال، هپاتیت C، مسؤول بخش مهمی از سیروزهایی است که در این بیماران ایجاد می‌شود. انتظار می‌رود که درصد حتی بالاتری با گذشت زمان مبتلا به سیروز شوند. در ایالات متحده، تقریباً ۵ تا ۶ میلیون نفر در معرض ویروس هپاتیت C قرار گرفته‌اند که از آنها، تقریباً ۴ میلیون نفر به‌طور مزمن دارای ویروسی هستند. در سراسر جهان، حدود ۱۷۰ میلیون نفر مبتلا به هپاتیت C هستند و در بعضی نقاط دنیا (مثلاً، مصر)

1- infliximab  
2- etanercept  
3- acamprosate calcium  
4- interface hepatitis  
5- ground glass

نشان داده‌اند که در صورتی که پلاکت کمتر از ۱۰۰,۰۰۰، آل‌بومین کمتر از ۳/۵g/dL و امتیاز MELD<sup>۱</sup> بیشتر از ۱۰ باشد، احتمال عوارض شدید درمان ضدویروسی مبتنی بر اینترفرون چشمگیر است. تأییدیه اخیر DAA<sup>۲</sup> منجر به بهبود اثر درمان با رژیم‌های ایمن و با قابلیت تحمل بالا شده است.

## سیروز ناشی از هپاتیت خودایمن و بیماری کبد چرب غیر الکلی

علل دیگر سیروز پس از هپاتیت، عبارت‌اند از هپاتیت خودایمن و سیروز ناشی از هپاتیت چرب غیر الکلی. بسیاری از بیماران دچار هپاتیت خودایمن (AIH)، با سیروزی مراجعه می‌کنند که از پیش، استقرار یافته است. به طور معمول، این بیماران از درمان سرکوبگر ایمنی با گلوکوکورتیکوئیدها یا آزاتیوپرین پس از "خاموش شدن" AIH سود نمی‌برند. در این وضعیت، در بیوپسی کبد ارتشاح التهابی قابل ملاحظه‌ای مشاهده نمی‌شود. تشخیص در این وضعیت، نیازمند مثبت بودن شاخص‌های خودایمن مانند آنتی‌بادی ضد هسته‌ای (ANA) یا آنتی‌بادی ضد عضله صاف (ASMA) می‌باشد. وقتی بیماران دچار AIH با سیروز و التهاب فعال همراه با بالا بودن آنزیمهای کبد مراجعه می‌کنند، استفاده از درمانهای سرکوبگر ایمنی می‌تواند فایده زیادی داشته باشد.

به طور فزاینده‌ای مشاهده می‌شود بیماران مبتلا به هپاتیت چرب غیر الکلی به سمت سیروز پیش می‌روند. با توجه به اپیدمی‌های چاقی که در کشورهای غربی همچنان ادامه دارد، تعداد بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی رو به افزایش است (فصل ۳۶۴). از این میان، زیرگروه قابل توجهی مبتلا به هپاتیت چرب غیر الکلی هستند و ممکن است به سمت افزایش فیبروز و سیروز پیش بروند. در طی چند سال گذشته، به طور فزاینده‌ای مشخص شده است که بسیاری از بیمارانی که تصور می‌شود مبتلا به سیروز کریپتوزئیک هستند، درحقیقت دچار هپاتیت چرب غیر الکلی

غیرطبیعی، یافته‌های شایعی هستند که بیماران با آنها مراجعه می‌کنند. تشخیص، نیازمند یک ارزیابی آزمایشگاهی جامع، شامل اندازه‌گیری کمی HCV RNA و تجزیه و تحلیل ژنوتیپ HCV یا آزمایشهای سرولوژی هپاتیت B شامل HBsAg، آنتی HBs، HBeAg و آنتی HBe و اندازه‌گیری کمی سطح HBV DNA است.

## سیروز ناشی از هپاتیت مزمن ویروسی B یا C

درمان

تدابیر درمانی عوارض سیروز، مبتنی بر درمان اختصاصی برای هر یک از عوارض ایجادشده، (مانند وجود یا عدم وجود خونریزی از واریس‌ها، پیدایش آسیت و ادم، یا انسفالوپاتی) می‌باشد. در بیماران دچار هپاتیت مزمن B، مطالعات بسیاری فواید درمان ضدویروسی را نشان داده‌اند. این درمان، در سرکوب ویروس از طریق کاهش سطح آمینوترانسفراز و سطح HBV DNA اثبات می‌شود و بهبود بافت‌شناختی (از طریق کاهش التهاب و فیبروز) مؤثر است. کارآزمایی‌های بالینی متعدد و گزارش‌های موردی نشان داده‌اند که بیماران دچار بیماری کبدی جبران نشده، می‌توانند با استفاده از درمان ضدویروسی بر علیه هپاتیت B، به مرحله جبران‌شده برگردند. درمان موجود فعلی، شامل لامی‌وودین، آدفوویر، انتکاویر، تنوفویر و تلبیودین می‌شود. اینترفرون آلفا نیز می‌تواند برای درمان هپاتیت B مورد استفاده قرار گیرد ولی نباید در موارد سیروز مصرف شود.

درمان بیماران دچار سیروز ناشی از هپاتیت C، اندکی دشوار است. زیرا درمان عوارض جانبی اینترفرون طولانی‌اثر و ریباویرین، معمولاً در بیماران دچار سیروز دشوار است. سیتوپنی محدودکننده مقدار دارو (پلاکتها، گلبولهای سفید، گلبولهای قرمز) یا عوارض جانبی شدید ممکن است منجر به قطع درمان شود. با این حال، اگر بیماران بتوانند درمان را تحمل کنند و اگر موفقیت‌آمیز باشد، فایده آن زیاد است و سرعت پیشرفت بیماری کاهش می‌یابد. مطالعات اخیر

1- model for end-stage liver disease

2- Direct Acting Antivirals

بیماری در زنان بسیار شایعتر است و میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص، تقریباً ۵۰ سال می‌باشد. علت PBC ناشناخته است و مشخصه آن، التهاب پورت و نکروز کلانژیوسیت‌ها در مجاری صفراوی کوچک و متوسط می‌باشد. کلستاز وجهه غالب بیماری است و مشخصه سیروز صفراوی، عبارت است از افزایش سطح بیلی‌روبین و نارسایی پیشرونده کبد. درمان انتخابی بیماران مبتلا به سیروز جبران‌نشده ناشی از PBC، پیوند کبد است. درمانهای مختلفی پیشنهاد شده‌اند؛ ولی اسید اورسودوزکسی کولیک (UDCA) تنها درمان تأییدشده‌ای است که از طریق کاستن سرعت پیشرفت بیماری تا اندازه‌ای کارایی دارد.

آنتی‌بادیهای ضد میتوکندریایی (AMA) تقریباً در ۹۰٪ بیماران مبتلا به PBC دیده می‌شوند. این اتوانتی‌بادیها، پروتئینهای غشایی بین میتوکندریها را شناسایی می‌کنند که آنزیمهای مجموعه پیرووات دهیدروژناز (PDC)، مجموعه زنجیره‌ای شاخه‌دار ۲-اکس اسید دهیدروژناز<sup>۱</sup>، و مجموعه ۲-اگزوگلوترات<sup>۲</sup> می‌باشند. اغلب به پیرووات دهیدروژناز مرتبط می‌شوند. آنها بیماریزا نیستند ولی شاخص‌های مفیدی برای تشخیص PBC محسوب می‌شوند.

**آسیب‌شناسی** تجزیه و تحلیل بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی بیوپسی‌های کبد بیماران دچار PBC، منجر به تشخیص چهار مرحله مجزا در پیشرفت بیماری شده است. ابتدایی‌ترین ضایعه، کلانژییت تخریبی غیر چرکی مزمن نام دارد و یک فرایند التهابی نکروزان مجاری پورت است. مجاری صفراوی متوسط و کوچک، دچار ارتشاح لنفوسیت‌ها می‌شوند و مجاری آنها تخریب می‌گردند. ممکن است فیروز خفیف و گاهی استاز صفراوی رخ دهد. با پیشرفت بیماری، ارتشاح التهابی غلبه کمتری پیدا می‌کند؛ ولی تعداد مجاری صفراوی کم می‌شود و داکتول‌های صفراوی کوچکتر، تکثیر می‌یابند. فیروز دور پورت، به سمت فیروز پل‌زننده گسترش می‌یابد و بدین ترتیب، بر مقدار فیروز افزوده می‌شود. سرانجام، سیروز که ممکن است میکروندولی یا ماکروندولی باشد، به وجود می‌آید.

می‌باشند. این بیماران با پیشرفت سیروز، در وضعیت کاتابولیک قرار می‌گیرند و سپس نشانه‌های حاکی از استئاتوز را که در بیوپسی دیده می‌شوند، از دست می‌دهند. کنترل عوارض سیروز ناشی از AIH یا هپاتیت چرب غیر الکلی، مشابه انواع دیگر سیروز است.

## سیروز صفراوی

سیروز صفراوی، دارای خصوصیت آسیب‌شناختی متفاوتی نسبت به سیروز الکلی یا سیروز پس از هپاتیت است و تظاهرات یکسانی با بیماری مرحله پایانی کبد دارد. بیماری کلستاتیک کبد، ممکن است ناشی از ضایعات نکروزی - التهابی، فرایندهای مادرزادی یا متابولیک، یا تحت فشار قرار گرفتن مجاری صفراوی خارجی باشد. بنابراین، دو گروه عمده، نشانگر مکانهای آناتومیک احتباس غیرطبیعی صفرا هستند: داخل کبدی و خارج کبدی. به دلیل تفاوت در نوع درمان، افتراق این دو گروه مهم است. در انسداد خارج کبدی ممکن است از فشار خارج کردن مجرای صفراوی به روش جراحی یا آندوسکوپی مفید باشد؛ در حالی که فرایندهای کلستاتیک داخل کبدی ممکن است با چنین مداخلاتی بهبود نیابند و نیازمند یک رویکرد متفاوت باشند.

علل عمده سندرمهای کلستاتیک مزمن، عبارت‌اند از سیروز صفراوی اولیه (PBC)، کلانژییت خودایمن (AIC)، کلانژییت اسکروزان اولیه (PSC)، و داکتوپی ایدیوپاتیک بزرگسالی. این سندرمها عمدتاً از لحاظ بالینی و از طریق آزمون آنتی‌بادیها، یافته‌های کلانژیوگرافیک، و تظاهرات بالینی از یکدیگر قابل افتراق هستند. با این حال، تمام آنها از لحاظ خصوصیات بافت‌شناختی - آسیب‌شناختی کلستاز مزمن، مانند رسوب cholate، رسوب مس، دگرگونی گزانتومای هپاتوسیتها، و فیروز غیرمنظم صفراوی با یکدیگر مشترکند. به علاوه، ممکن است التهاب مزمن پورتال، فعالیت در سطح مشترک<sup>۱</sup>، و التهاب لوبولار مزمن وجود داشته باشد. با ایجاد سیروز، داکتوپی در نتیجه این بیماری پیشرونده ایجاد می‌شود.

## سیروز صفراوی اولیه

شیوع PBC<sup>۲</sup>، حدود ۱۰۰ تا ۲۰۰ در هر میلیون نفر است. این

1- interface

2- primary biliary cirrhosis

3- branched-chain-2-oxoacid dehydrogenase complex

4- 2-oxoglutarate dehydrogenase complex

دچار PBC معمول، دارای خصوصیات AIH نیز هستند و تحت عنوان سندرم "همپوشان" قرار می‌گیرند. این بیماران، همانند بیماران PBC درمان می‌شوند و شیوع پیشرفت به سمت سیروز در آنها، همانند بیماران دارای PBC معمولی است. بعضی از بیماران به درمان سرکوب‌کننده ایمنی نیز نیاز دارند.

**تشخیص** باید در بیماران دچار آنزیمهای غیرطبیعی کبد با الگوی کلستاتیک مزمن، PBC را مدنظر قرار داد. این بیماری بیش از همه در زنان میانسال دیده می‌شود. آزمون AMA ممکن است منفی باشد و باید به خاطر داشت تا ۱۰٪ بیماران مبتلا به PBC ممکن است AMA منفی داشته باشند. بیوپسی کبد در موارد PBC با AMA منفی، بسیار مهم است. در بیماران AMA منفی و آنزیمهای کبدی با الگوی کلستاتیک، باید PSC توسط کلانتریوگرافی رد شود.

### درمان سیروز صفراوی اولیه

درمان تظاهرات معمول سیروز در بیماران دچار PBC تفاوتی نسبت به دیگر انواع سیروز ندارد. نشان داده شده UDCA هم مشخصات بیوشیمیایی و هم بافت‌شناختی بیماری را بهبود می‌بخشد. درمان در مراحل اولیه، با بیشترین نتایج مثبت همراه است. احتمال بهبودی قابل ملاحظه با UDCA، در بیماران دچار PBC که با تظاهرات سیروز مراجعه می‌کنند، پایین است. UDCA در مقدار ۱۵-۱۳ mg/kg روزانه تجویز می‌شود. این دارو معمولاً به خوبی تحمل می‌شود؛ اگرچه خارش بعضی بیماران، با شروع درمان تشدید می‌شود. درصد کوچکی از بیماران به عنوان عارضه جانبی دارو، دچار سردرد یا اسهال می‌شوند. نشان داده شده که UDCA سرعت پیشرفت PBC را کند می‌کند ولی موجب برگشت سیر بیماری و یا درمان آن نمی‌شود. بیماران دچار PBC، نیاز به پیگیری طولانی‌مدت توسط یک پزشک مجرب دارند. بیماران خاصی ممکن است برای پیوند کبد مدنظر قرار گیرند

**ویژگی‌های بالینی** در حال حاضر، اکثر بیماران مبتلا به PBC بسیار قبل از ظاهر شدن تظاهرات انتهایی بیماری تشخیص داده می‌شوند و درواقع اکثر بیماران بدون علامت هستند. در صورت وجود علائم، برجسته‌ترین آنها عبارت است از خستگی شدید غیرمتناسب با شدت بیماری کبدی یا سن بیمار. خارش تقریباً در ۵۰٪ از بیماران در زمان تشخیص دیده می‌شود و ممکن است ناتوان‌کننده باشد. خارش ممکن است متناوب باشد ولی معمولاً هنگام عصر بیشترین شدت را دارد. در بعضی بیماران، خارش ممکن است در مراحل انتهایی حاملگی به وجود آید و این مسأله، در بیمارانی دیده می‌شود که تحت عنوان کلستاز حاملگی (و نه PBC) تشخیص داده شده‌اند. خارشی که پیش از پیدایش زردی وجود داشته باشد، حاکی از بیماری شدید و پیش‌آگهی بد است.

در معاینه فیزیکی ممکن است زردی و دیگر عوارض بیماری مزمن کبدی از قبیل بزرگی کبد، بزرگی طحال، آسیت و ادم دیده شود. خصوصیات منحصر به فرد دیگر PBC، عبارت‌اند از افزایش رنگدانه‌ها، گزانتلاسم، و گزانتوما تا که با تغییر در متابولیسم کلسترول که در این بیماری دیده می‌شود، مرتبط هستند. افزایش رنگدانه، در تنه و بازوها واضح است و در نواحی دچار پوسته‌ریزی و چرمی شدن ناشی از خاراندن مداوم به دلیل خارش، دیده می‌شود. درد استخوان ناشی از اوستئوپنی یا اوستئوپوروز گاهی در زمان تشخیص مشاهده می‌شود.

**یافته‌های آزمایشگاهی** یافته‌های آزمایشگاهی در PBC، نشان‌دهنده آنزیمهای کبدی غیرطبیعی با الگوی کلستاتیک هستند و شامل افزایش گاما-گلوتامیل ترانس‌پپتیداز و آلکالن فسفاتاز (ALP) همراه با افزایش خفیف آمینوترانسفرازها (ALT و AST) می‌شوند. ایمونوگلوبولین‌ها و به خصوص IgM، به طور معمول بالا می‌روند. هیپربیلیروبینمی معمولاً در زمان پیدایش سیروز دیده می‌شود. ترومبوسیتوپنی، لکوپنی و کم‌خونی ممکن است در بیماران دچار افزایش فشار خون پورت و پرکاری طحال مشاهده شود. بیوپسی کبد، نشان‌دهنده مشخصات اختصاصی (که در بالا گفته شد) است و باید برای هر آسیب‌شناس مجربی، واضح و آشکار باشد. تا ۱۰٪ بیماران

شود. فیروز اطراف مجاری گاهی در نمونه‌های بیوپسی دیده می‌شود و می‌تواند در رسیدن به تشخیص، بسیار سودمند باشد. با پیشرفت بیماری، سیروز صفراوی تظاهر می‌نماید که مرحله پایانی PSC می‌باشد.

**ویژگی‌های بالینی** خصوصیات بالینی معمول PSC، همانهایی هستند که در بیماری کلستاتیک کبد یافت می‌شوند و عبارتند از خستگی، خارش، اسهال چرب، کمبود ویتامینهای محلول در چربی، و پیامدهای مرتبط با آنها. همانند PBC، خستگی بسیار شدید و غیراختصاصی است. خارش غالباً ناتوان‌کننده و با کلستاز مرتبط است. شدت خارش، با شدت بیماری منطبق نیست. بیماری متابولیک استخوان در PSC نیز می‌تواند همانند PBC رخ دهد و باید درمان شود (به مطالب پیشین مراجعه کنید).

**یافته‌های آزمایشگاهی** بیماری PSC، به طور معمول در سیر ارزیابی فرد به دلیل غیرطبیعی بودن آنزیمهای کبدی کشف می‌شود. در اکثر بیماران، ALP (آلکالین فسفاتاز) حداقل دو برابر افزایش یافته است و سطح آمینوترانسفرازها نیز ممکن است بالا باشد. آلبومین ممکن است کاهش پیدا کند و زمان پروترومبین در گروه قابل توجهی از بیماران در زمان تشخیص افزایش یافته است. ویتامین K تزریقی، ممکن است تاحدی زمان پروترومبین را اصلاح کند. در زیرگروه کوچکی از بیماران آمینوترانسفرازها بیش از ۵ برابر بالاترین حد طبیعی افزایش پیدا کرده است و ممکن است در بیوپسی، خصوصیات AIH، دیده شود. تصور می‌شود این افراد، مبتلا به یک سندرم همپوشان بین PSC و AIH باشند. اتوانتی‌بادی‌ها معمولاً در بیماران دارای سندرم همپوشان مثبت هستند ولی در بیمارانی که فقط دچار PSC هستند، به طور معمول منفی می‌باشند. یک اتوانتی‌بادی به نام آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضدنوتروفیل دورهسته‌ای (P-ANCA) تقریباً در ۶۵٪ بیماران دچار PSC مثبت است. بیش از ۵۰٪ بیماران دچار PSC، مبتلا به کولیت اولسراتیو<sup>۱</sup> (UC) نیز می‌باشند و بنابراین، پس از اثبات تشخیص PSC، باید کولونوسکوپی از نظر جستجو برای یافتن شواهدی از کولیت اولسراتیو انجام شود.

که در این موارد، باید بیماری کبدی آنها در مرحله عدم جبران باشد.

علامه اصلی PBC، عبارت‌اند از خستگی و خارش. کنترل علامه، اهمیت زیادی دارد. درمانهای متعددی برای درمان خستگی امتحان شده‌اند ولی هیچ کدام موفقیت‌آمیز نبوده‌اند. باید بیمار را به خواب‌های کوتاه و متعدد ترغیب نمود. خارش با آنتی‌هیستامین‌ها، آنتاگونیستهای گیرنده نازکوتیک (نالترکسون) و ریفامپین درمان می‌شود. کلستیرامین که یک داروی جاذب اسیدهای صفراوی است، در بعضی بیماران مفید بوده است ولی مصرف آن، تاحدی پرزحمت و دشوار است. به ندرت در بیماران با خارش شدید و مقاوم، از پلاسمافرز استفاده می‌شود. بروز اوستئوپنی و اوستئوپوروز در بیماران دچار بیماری کلستاتیک کبد بالاتر است و باید آزمون دانسیتومتری استخوان انجام شود. باید پس از مشخص شدن بیماری استخوان، درمان با یک بیس‌فسفونات شروع شود.

### کلانژیت اسکروزان اولیه (PSC)

همانند PBC، علت PSC نیز ناشناخته باقی مانده است. PSC یک سندرم کلستاتیک مزمن است که مشخصه آن، التهاب و فیروز منتشر است که کل درخت صفراوی را درگیر می‌کند و منجر به کلستاز مزمن می‌گردد. این فرایند پاتولوژیک، نهایتاً موجب انسداد هر دو درخت صفراوی داخل و خارج کبدی و در نتیجه، سیروز صفراوی، هیپرتانسیون پورت، و نارسایی کبدی می‌شود. علی‌رغم بررسی‌های گسترده بر روی مکانیسم‌های مختلف مرتبط با عفونت‌های باکتریایی و ویروسی، سموم، استعداد ژنتیکی، و مکانیسم‌های ایمونولوژیک، علت PSC ناشناخته باقی مانده است و احتمالاً تمام این علل، در آسیب‌زایی و پیشرفت این سندرم دخیل هستند.

تغییرات آسیب‌شناختی که ممکن است در PSC رخ دهند، شامل تکثیر مجاری صفراوی و نیز، داکتوپنی و کلانژیت فیبروزی (پری‌کلانژیت) هستند. تغییرات مشاهده شده در بیوپسی کبد این بیماران، معمولاً اختصاصی نیستند و برای تشخیص PSC باید از درخت صفراوی تصویربرداری

## سیروز قلبی

**تعریف** بیماران دچار نارسایی طولانی مدت احتقانی طرف راست قلب، ممکن است دچار آسیب مزمن کبدی و سیروز قلبی شوند. به دلیل پیشرفت در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، به طور فزاینده‌ای از شیوع این وضعیت به عنوان علت بیماری مزمن کبدی کاسته می‌شود، اگرچه نادر نیست.

**سبب‌شناسی و آسیب‌شناسی** در موارد نارسایی قلبی طولانی مدت سمت راست، فشار وریدی بالا می‌رود و از طریق وریدهای اجوف تحتانی یا وریدهای کبدی، به سینوزوئیدهای کبدی منتقل می‌شود و این سینوزوئیدها، متسع و پر از خون می‌گردند. کبد، بزرگ و متورم می‌شود و هپاتوسیت‌های مرکز لوبولی در اثر احتقان غیرفعال طولانی مدت و ایسکمی نسبی ناشی از گردش خون بد، ممکن است دچار نکروز شوند که حاصل این وضعیت، فیبروز اطراف مرکزی (pericentral) است. این نمای فیبروتیک، ممکن است به بخش‌های محیطی لوبول گسترش یابد و نهایتاً الگوی منحصربه‌فردی از فیبروز (که ایجادکنندهٔ سیروز است)، به وجود آید.

**ویژگی‌های بالینی** بیماران به طور معمول، دارای نشانه‌های نارسایی احتقانی قلب هستند و در معاینهٔ فیزیکی، کبد آنها بزرگ و سفت است. سطح ALP به طور مشخصی بالاست و آمینوترانسفرازها ممکن است طبیعی یا اندکی افزایش یافته باشند (سطح AST معمولاً بالاتر از ALT است). خونریزی واریسی یا انسفالوپاتی در بیماران نامحتمل است.

**تشخیص** تشخیص، معمولاً در بیماری با بیماری قلبی واضح و شدید که دارای ALP بالا و کبد بزرگ است داده می‌شود. بیوپسی کبد، الگویی از فیبروز را نشان می‌دهد که یک آسیب‌شناس کبد مجرب می‌تواند آن را تشخیص دهد. مشاهدهٔ خارج شدن گلبول‌های سرخ از رگ در سندرم بودکیاری، منجر به افتراق آن از هپاتوپاتی قلبی می‌شود.

**تشخیص** تشخیص قطعی PSC، نیازمند روش‌های تصویربرداری کلانژیوگرافیک است. در طی چند سال گذشته، MRI همراه با تشدید مغناطیسی کلانژیوپانکراتوگرافی (MRCP) تبدیل به روش تشخیصی انتخابی برای ارزیابی ابتدایی بیماری شده است. پس از غربالگری بیماران با این روش، بعضی محققان تصور می‌کنند برای اطمینان از وجود یا عدم وجود تنگی غالب، باید کلانژیوپانکراتوگرافی اندوسکوپی رتروگرا (ERCP) انجام شود. یافته‌های کلانژیوگرافیک معمول در PSC، عبارت‌اند از تنگی‌های چندکانونی و نمای دانه‌تسیبی<sup>۱</sup> که هم درخت صفراوی داخل کبدی و هم خارج کبدی را درگیر می‌کنند. اگرچه درگیری ممکن است فقط مربوط به مجاری صفراوی داخل کبدی یا خارج کبدی باشد، در اکثر موارد هر دو گروه درگیرند. این تنگی‌ها، به طور معمول کوتاه هستند و در میان آنها، قطعاتی از مجاری صفراوی طبیعی یا اندکی گشادشده به طور منتشر دیده می‌شوند و نمای کلاسیک دانه تسیبی را به وجود می‌آورند. کیسهٔ صفرا و مجرای سیستیک تا ۱۵٪ موارد درگیر می‌شوند. بیماران دچار تنگی درجهٔ بالا و منتشر مجاری صفراوی داخل کبدی، پیش‌آگهی بدی دارند. به تدریج سیروز صفراوی به وجود می‌آید و بیماران دچار بیماری جبران‌نشدهٔ کبدی همراه با تمام تظاهرات آسیت، خونریزی از واریس‌های مری و انسفالوپاتی می‌شوند.

## درمان کلانژیت اسکروزان اولیه

درمان اختصاصی اثبات‌شده‌ای برای PSC، وجود ندارد؛ مطالعه‌ای که اخیراً تکمیل شد، نشان داد که دوز بالای UDCA (۲۰ mg/kg روزانه) زیان‌آور است. بعضی از متخصصین از UDCA به صورت «دوزهای PBC» به میزان ۱۵-۱۳ mg/kg روزانه که با بهبود همراه بوده است، استفاده می‌کنند. همچنین گشادکردن تنگی‌های غالب از طریق آندوسکوپی ممکن است مفید باشد، ولی درمان نهایی، پیوند کبد است. یک عارضهٔ مهلک PSC، ایجاد کلانژیوکارسینوم است که منع نسبی انجام پیوند کبد می‌باشد. علایم مربوط به خارش شایع‌اند و راه کنترل آنها، همانند بیماران مبتلا به PBC است (مطالب پیشین).

گرفتار می‌کند. بیماری ویلسون به طور معمول نوجوانان و بالغین جوان را درگیر می‌سازد. تشخیص سریع پیش از برگشت‌ناپذیر شدن تظاهرات مرحله پایانی می‌تواند بهبودی بالینی قابل ملاحظه‌ای را ایجاد کند. تشخیص، نیازمند اندازه‌گیری سطح سرولوپلاسمین (که پایین است)، مس ادرار ۲۴ ساعته (که بالا است)، یافته‌های معاینه فیزیکی مخصوص بیماری (شامل حلقه‌های کیزر - فلیشر در قرنیه) و یافته‌های اختصاصی در بیوپسی کبد است. درمان شامل داروهای شلات‌کننده مس می‌شود.

کمبود  $\alpha_1AT$ ، از یک اختلال ارثی ناشی می‌شود که موجب پیچ خوردن غیرطبیعی پروتئین  $\alpha_1AT$  و در نتیجه، عدم ترشح این پروتئین از کبد می‌شود. معلوم نیست چگونه احتباس این پروتئین موجب بیماری کبدی می‌شود. بیماران دچار کمبود  $\alpha_1AT$  با ژنوتیپ ZZ در معرض بیشترین خطر از نظر ایجاد بیماری مزمن کبدی هستند؛ ولی این اتفاق فقط در حدود ۲۰-۱۰ درصد از این افراد می‌افتد. تشخیص از طریق تعیین سطح  $\alpha_1AT$  و فنوتیپ داده می‌شود. گلبولهای مقاوم به دیاستاز و PAS - مثبت در بیوپسی کبد دیده می‌شوند که مشخصه بیماری هستند. تنها درمان مؤثر که موجب شفای بیمار می‌شود، پیوند کبد است.

فیروز کیستی، یک اختلال ارثی ناشایع است که سفیدپوستان اروپای شمالی را درگیر می‌کند. ممکن است سیروز صفراوی ایجاد شود و بعضی بیماران، از استفاده طولانی‌مدت از UDCA سود می‌برند.

### عوارض عمده سیروز

در سیر بالینی بیماران دچار سیروز پیشرفته، اغلب عوارض ماندگار مهمی پدیدار می‌شوند که مستقل از علت بیماری زمینه‌ای می‌باشند. این پیامدها عبارت‌اند از افزایش فشار خون پورت و پیامدهای آن (مانند خونریزی از واریس‌های معدی - مری)، بزرگی طحال، آسیت، انسفالوپاتی کبدی، پرتونیت با کتریابی خودبه‌خودی (SBP)، سندرم کبدی - کلیوی و کارسینوم سلول کبدی (جدول ۲-۳۶۵).

بیماری مسدودکننده وریدها نیز می‌تواند جریان خون خروجی از کبد را تحت تأثیر قرار دهد و در بیوپسی کبد، دارای مشخصات مخصوص به خود است. بیماری مسدودکننده وریدی، ممکن است در زمان آماده‌کردن بیمار برای پیوند مغز استخوان (که با پرتوتابی و شیمی‌درمانی صورت می‌گیرد) مشاهده شود و همچنین ممکن است مصرف بعضی چای‌های گیاهی خاص و نیز آلكالوئیدهای پیرولیزیدین منجر به آن شوند. این وضعیت به طور معمول در کشورهای دریای کارائیب دیده می‌شود و در ایالات متحده نادر است. اساس درمان، کنترل بیماری قلبی زمینه‌ای است.

### انواع دیگر سیروز

علل متعددی با شیوع کمتر وجود دارند که می‌توانند منجر به بیماری مزمن کبدی و نهایتاً، سیروز شوند. این علل عبارتند از بیماریهای متابولیک ارثی کبد مانند هموکروماتوز، بیماری ویلسون، کمبود  $\alpha_1$  - آنتی تریپسین ( $\alpha_1AT$ ) و فیروز کیستی. در تمام این موارد، تظاهرات سیروز مشابه انواع دیگر سیروز است و فقط تفاوت‌های اندکی دیده می‌شود.

هموکروماتوز، یک اختلال ارثی متابولیسم آهن است که می‌تواند منجر به رسوب فزاینده آهن در کبد شود. با گذشت زمان، فیروز پورت (که به سمت سیروز پیشرفت می‌کند)، نارسایی کبدی و سرطان هپاتوسلولار رخ می‌دهد. با وجود شیوع نسبی هموکروماتوز (یک نفر در هر ۲۵۰ نفر دارای استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماری هستند)، شیوع تظاهرات مرحله پایانی ناشی از این بیماری نسبتاً پایین است و کمتر از ۵٪ بیماران که ژنوتیپ مستعد این بیماری را دارند، دچار بیماری کبدی شدید ناشی از هموکروماتوز می‌شوند. تشخیص براساس بررسی آهن سرم داده می‌شود که نشان‌دهنده افزایش اشباع ترانسفرین و سطح فریتین و نیز ناهنجاریهایی است که در تجزیه و تحلیل جهش  $HEF$  یافت می‌شود. درمان، آشکار و روشن است و با انجام منظم فلُبوتومی دوره‌ای صورت می‌گیرد.

بیماری ویلسون، یک اختلال ارثی هومئوستاز مس است. در این بیماری، مقادیر اضافی مس نمی‌توانند دفع شوند و این مس‌ها، منجر به تجمع مس در کبد می‌گردد. این اختلال نسبتاً ناشایع است و یک نفر از هر ۳۰,۰۰۰ نفر را

## جدول ۳-۳۶۵ طبقه‌بندی افزایش فشارخون پورت

پیش‌کبدی  
ترومبوز سیاهرگ پورت  
ترومبوز سیاهرگ طحالی  
بزرگی بیش از حد طحال (Banti's syndrome)  
کبدی  
پیش‌سینوزوئیدی  
شیستوزومیاز  
فیبروز مادرزادی کبد  
سینوزوئیدی  
سیروز — بسیاری از دلایل  
هیپاتیت الکلی  
پس‌سینوزوئیدی  
انسداد سینوزوئیدی کبد (سندرم انسدادی - سیاهرگی)  
پس‌کبدی  
سندرم بود - کبیاری  
شیکه ورید اجوف تحتانی  
عوامل قلبی  
کاردیومیوپاتی محدودشونده  
پریکاردیت فشارنده  
نارسایی شدید مادرزادی قلب

## جدول ۲-۳۶۵ عوارض سیروز

افزایش فشارخون پورت  
واریس‌های مری - پورت  
گاستروپاتی افزایش دهنده فشار خون باب  
بزرگی طحال، هایپراسپلنسم  
آسیت‌ها  
پریتونیت باکتریایی خودبه‌خودی  
سندرم کبدی - کلیوی  
نوع ۱  
نوع ۲  
انسفالوپاتی کبدی  
سندرم کبدی - ریوی  
افزایش فشار خون پورتو پولمونری  
سوء تغذیه  
کواگولاپاتی  
کمبود عامل  
فیبرینولیز  
ترومبوسیتوپنی  
بیماری استخوان  
استوینی  
استئوپوروز  
استئومالاسی  
ناهنجار بهای خونی  
کم‌خونی  
همولیز  
ترومبوسیتوپنی  
نوتروپنی

به ۲۰-۳۰٪ می‌رسد. سیستم وریدی پورت، به‌طور طبیعی خون را از معده، روده‌ها، طحال، لوزالمعده و کیسه صفرا دریافت می‌کند و ورید باب از به هم پیوستن وریدهای مزانتریک فوقانی و طحالی ساخته می‌شود. خون بدون اکسیژن روده کوچک همراه با خونهای سر لوزالمعده، کولون صعودی، و بخشی از کولون عرضی وارد ورید مزانتریک فوقانی می‌شود. از طرف دیگر، ورید طحالی، خون طحال و لوزالمعده را دریافت می‌کند و به ورید مزانتریک تحتانی (که خون کولون عرضی، کولون نزولی، و دوسوم فوقانی رکتوم را به همراه خود می‌آورد) می‌پیوندد. بنابراین، ورید پورت به‌طور طبیعی خون بخش اعظم کل دستگاه گوارش را دریافت می‌کند.

علل فشار خون بالای پورت، معمولاً به گروه‌های پیش از کبدی، داخل کبدی، و پس از کبدی تقسیم می‌شوند (جدول ۳-۳۶۵). علل پیش از کبدی فشار خون بالای پورت، سیستم وریدی پورت را قبل از ورود به داخل کبد درگیر می‌کنند و شامل ترومبوز ورید پورت و ترومبوز ورید طحالی

## افزایش فشار خون پورت

افزایش فشار خون پورت، به صورت افزایش شیب غلظتی فشار وریدی کبدی (HVPG) به بیش از ۵mmHg تعریف می‌شود. این وضعیت در اثر ترکیب دو فرایند همودینامیک که به طور همزمان رخ می‌دهند، ایجاد می‌شود: (۱) افزایش مقاومت داخل کبدی در مقابل عبور جریان خون از خلال کبد ثانویه به سیروز و گره‌های نوسازی آن، و (۲) افزایش جریان خون احشایی ثانویه به اتساع عروقی در بستر عروق احشایی. افزایش فشار خون پورت، به طور مستقیم مسؤول دو عارضه عمده سیروز، یعنی خونریزی از واریس‌ها و آسیت است. خونریزی از واریس‌ها یک مشکل اورژانس و تهدیدکننده حیات است و میزان مرگ‌ومیر در هر اپی‌زود آن،

داده‌اند که تقریباً یک سوم بیمارانی که وجود سیروز در آنها از نظر بافت‌شناختی اثبات شده است، دارای واریس هستند. تقریباً ۱۵-۵٪ سیروزی‌ها سالانه دچار واریس می‌شوند و تخمین زده می‌شود اکثر بیماران دارای سیروز، در طی طول عمر خود مبتلا به واریس خواهند شد. به علاوه، پیش‌بینی می‌شود تقریباً یک‌سوم بیماران دارای واریس، دچار خونریزی می‌شوند. عوامل متعددی خطر خونریزی را پیش‌بینی می‌کنند؛ از جمله شدت سیروز (طبقه‌بندی Child و امتیاز MELD)؛ میزان بالا بودن فشار گوه‌ای ورید کبدی؛ اندازه واریس؛ محل واریس؛ و نشانه‌های خاصی که در اندوسکوپی دیده می‌شوند شامل نشانه خط افقی قرمز<sup>۱</sup>، نقاط هماتوسیستیک، اریتم منتشر، رنگ آبی فام<sup>۲</sup>، نقاط قرمز آلبالویی<sup>۳</sup> یا نقاط سفید شبیه نوک پستان. در بیماران دچار آسیت سفت<sup>۴</sup>، خطر خونریزی از واریس‌ها بیشتر است.

**تشخیص** در بیماران سیروتیکی که به طور طولانی مدت پیگیری می‌شوند، پیدایش فشار خون بالای پورت معمولاً خود را با وجود ترومبوسیتوپنی؛ طحال بزرگ؛ یا آسیت، انسفالوپاتی و/یا واریس‌های مروی با/یا بدون خونریزی نشان می‌دهد. در بیمارانی که از قبل تشخیص داده نشده‌اند، هریک از خصوصیات باید سریعاً ارزیابی را به سمت تعیین وجود فشارخون بالای پورت و بیماری کبدی سوق دهد. وجود واریس باید با اندوسکوپی بررسی شوند. تصویربرداری شکمی با CT یا MRI، می‌تواند در یافتن یک کبد ندولار و تغییرات فشارخون پورت و نیز گردش خون جانبی داخل شکمی کمک کند. در صورت لزوم، می‌توان از روشهای رادیولوژیک مداخله‌ای برای تعیین فشارهای گوه‌ای و آزاد ورید کبدی استفاده کرد. این فشارها، برای تعیین اختلاف فشار گوه‌ای و آزاد مورد استفاده قرار می‌گیرند که معادل فشارخون پورت است. میانگین اختلاف فشار گوه‌ای نسبت به آزاد، در حالت طبیعی ۵mmHg است و بیماران با اختلاف بیش از ۱۲mmHg، در معرض خطر خونریزی از واریس‌ها قرار دارند.

می‌شوند. علل پس از کبدی، وریدهای کبدی و وریدهای تخلیه‌شونده به قلب را درگیر می‌کنند عبارت‌اند از سندرم بودکیاری (BSC)، بیماری انسدادی وریدی و احتقان ناشی از بیماری سمت راست قلب. علل داخل کبدی، مسؤول بیش از ۹۵٪ علل فشارخون بالای پورت هستند و انواع اصلی سیروز را به وجود می‌آورند. علل داخل کبدی فشارخون بالای پورت را می‌توان به زیرگروه‌های پیش‌سینوزوئیدی، سینوزوئیدی، و پس‌سینوزوئیدی تقسیم نمود. علل پس‌سینوزوئیدی، شامل بیماری انسدادی وریدی می‌شوند در حالی که علل پیش‌سینوزوئیدی عبارت‌اند از فیبروز مادرزادی کبد و شیتستوزومیازیس. علل سینوزوئیدی علل مختلف منجرشونده به سیروز را شامل می‌شود.

سیروز شایعترین علت فشارخون بالای پورت در ایالات متحده است و فشارخون بالای پورت که از نظر بالینی قابل‌ملاحظه باشد، در بیش از ۶۰٪ بیماران مبتلا به سیروز مشاهده می‌شود. انسداد ورید پورت ممکن است ایدیوپاتیک (نهان‌زاد) باشد و یا در ارتباط با سیروز، عفونت، پانکراتیت، یا ترومای شکمی رخ دهد.

اختلالات انعقادی که می‌توانند منجر به ایجاد ترومبوز ورید پورت شوند عبارت‌اند از پلی‌سایتمی ورا؛ ترومبوسیتوز اساسی؛ کمبود پروتئین‌های C، S، آنتی‌ترومبین ۳، فاکتور V لیدن؛ و اختلالات در تنظیم ژنی تولید پروترومبین. بعضی بیماران، ممکن است مبتلا به یک اختلال میلوپرولیفراتیو تحت بالینی باشند.

**خصوصیات بالینی** سه عارضه اصلی فشارخون بالای پورت، عبارت‌اند از واریس‌های مروی - معدی و خونریزی از آنها، آسیت، و پرکاری طحال. بنابراین، بیماران ممکن است با خونریزی در دستگاه گوارش فوقانی (که در اندوسکوپی، علت آن واریس‌های مروی یا معدی تعیین می‌شود)، آسیت همراه با ادم محیطی، یا طحال بزرگ همراه با کاهش پلاکت‌ها و گلبول‌های سفید در آزمایش‌های معمول مراجعه کنند.

**واریس‌های مری** در دهه گذشته، اندوسکوپی بیماران شناخته‌شده سیروزی برای غربالگری واریس‌های مروی رواج زیادی یافته است. این قبیل مطالعات غربالگری، نشان

1- red wale

2- bluish color

3- cherry-red spots

4- tense ascitis

می‌شود که یا از بتابلوکرها یا پیشگیری اولیه با EVL استفاده گردد.

اولین کار در موارد با خونریزی واریس، درمان خونریزی حاد است که ممکن است حیات بیمار را تهدید کند. پس از آن، باید از خونریزی بیشتر جلوگیری نمود. جلوگیری از خونریزی بیشتر، معمولاً از طریق بستن مکرر واریس‌ها با نوار تا زمان مسدود شدن واریس‌ها انجام می‌شود. درمان خونریزی حاد، نیازمند جایگزینی مایعات و فراورده‌های خون و نیز پیشگیری از خونریزی بعدی توسط EVL است.

درمان طبی خونریزی واریسی حاد، نیازمند استفاده از داروهای تنگ‌کنندهٔ عروق (معمولاً سوماتوستاتین یا اکترئوتاید<sup>۱</sup>) است. وازوپرسین در گذشته استفاده می‌شد ولی در حال حاضر استفاده از آن شایع نیست. از تامپوناد با بالون (لولهٔ Sengstaken-blakemore یا لولهٔ Minnesota) برای بیمارانی که نمی‌توان در آنها به سرعت از درمان اندوسکوپی استفاده نمود یا قبل از آن نیاز به پایدار شدن وضعیت همودینامیک دارند استفاده می‌شود. در اکثریت عمدهٔ موارد می‌توان خونریزی را کنترل نمود؛ لیکن اگر درمان اندوسکوپی قطعی انجام نشود، خونریزی در اکثر بیماران عود می‌کند. اکترئوتاید، یک تنگ‌کنندهٔ مستقیم عروق احشایی است و در مقادیر ۵۰-۱۰۰ µg در ساعت توسط انفوزیون مداوم تجویز می‌شود. مداخلهٔ اندوسکوپی به عنوان درمان خط اول کنترل خونریزی حاد محسوب می‌شود. بعضی اندوسکوپیست‌ها، از تزریق موادی به واریس (اسکلروتراپی) به عنوان درمان ابتدایی استفاده می‌کنند؛ به ویژه اگر خونریزی شدید باشد. بستن واریس با نوار، برای کنترل خونریزی حاد در بیش از ۹۰٪ موارد مورد استفاده قرار می‌گیرد و باید تا زمان مسدود شدن تمام واریس‌ها، تکرار شود. در صورت گسترش واریس‌های مروی به قسمت پروگزیمال معده، بستن با نوار کمتر موفقیت‌آمیز است. در این وضعیت، خونریزی از واریس‌های معدی ادامه می‌یابد و باید ایجاد شانت

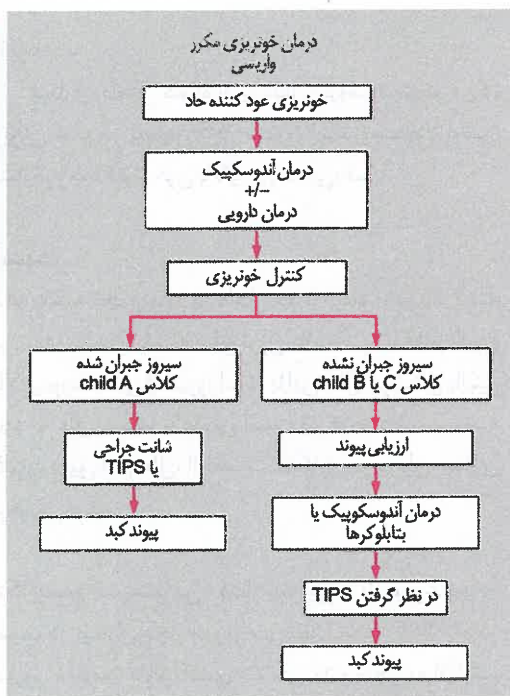
درمان خونریزی از واریس‌ها (که یک عارضهٔ فشار خون بالای پورت هستند)، به دو گروه اصلی تقسیم می‌شود: (۱) پیشگیری اولیه و (۲) جلوگیری از خونریزی مجدد پس از وقوع اولین خونریزی واریسی. پیشگیری اولیه، نیازمند غربالگری معمول تمام بیماران دارای سیروز توسط اندوسکوپی است. پس از تأیید شدن واریس‌هایی که احتمال خونریزی در آنها بالا است، پیشگیری اولیه یا از طریق بتابلوکرهای غیراختصاصی و یا از طریق بستن نواری<sup>۱</sup> واریس‌ها حاصل می‌شود. کارآزمایی‌های بالینی بسیاری که دارای گروه کنترل با دارونما بوده‌اند در مورد داروهای پروپرانولول یا نادرول انجام شده‌اند و گزارش‌های آنها وجود دارد. دقیق‌ترین مطالعات، آنهایی بوده‌اند که فقط بر روی بیماران با واریس‌های بسیار بزرگ یا اختلاف فشار ورید کبدی بیش از ۱۲ mmHg انجام شده‌اند. در پیگیری یک و دو ساله، خطر خونریزی واریسی در بیماران درمان‌شده با بتابلوکرها، کمتر از بیمارانی بود که با دارونما درمان شده بودند. همچنین، مرگ‌ومیر ناشی از خونریزی واریسی کاهش پیدا کرد. متأسفانه، میزان کلی بقا فقط در یک مطالعه افزایش یافت. مطالعات بعدی، شان دادند که میزان کاهش فشار پورت، یک شاخص مهم برای تعیین میزان موفقیت درمان است. بنابراین، پیشنهاد شده از اندازه‌گیری‌های مکرر اختلاف فشار ورید کبدی، برای هدایت درمان دارویی استفاده شود؛ البته هزینهٔ این کار ممکن است آن را محدود کند. مطالعات متعددی، بستن واریس با نوار و اسکلروتراپی واریس را به عنوان پیشگیری اولیه مورد ارزیابی قرار داده‌اند.

بستن واریس با اندوسکوپی<sup>۲</sup> (EVL)، تاحدی موفقیت‌آمیز بوده است و تا اندازه‌ای موجب آسودگی خیال متخصصین گوارشی شده است که با بیماران دارای این عوارض فشار خون بالای پورت برخورد دارند. بنابراین، در بیماران دچار سیروزی که از نظر فشار خون بالای پورت غربالگری می‌شوند و واریس‌های بزرگی در آنها یافت می‌شود، توصیه

1- band ligation

2- endoscopic variceal ligation

3- octreotide



**شکل ۳-۳۶۵ کنترل خونریزی واریسی راجعه.** این الگوریتم، رویکرد به کنترل بیماران دارای خونریزی راجعه ناشی از واریس‌های مری را نشان می‌دهد. عموماً درمان دارویی برای تکمیل اندوسکوپی ابتدایی استفاده می‌شود. با کنترل خونریزی، باید تصمیم گرفته شود که آیا بیمار نیازمند شانت جراحی یا TIPS (در صورت کلاس child A) است و باید برای انجام پیوند کبد در نظر گرفته شود؛ یا این که باید TIPS انجام شود و سپس انجام پیوند کبد مدنظر قرار گیرد (در صورت کلاس child B یا C). TIPS، شانت پورتی - سیستمیک درون کبدی ترانس جیگولار.

### بزرگی طحال و پرکاری طحال

بزرگی احتقانی طحال، در بیماران دچار فشار خون بالای پورت، شایع است. خصوصیات بالینی، عبارت‌اند از وجود یک طحال بزرگ در معاینه فیزیکی و ایجاد ترومبوسیتوپنی و لکوپنی در بیماران دچار سیروز. بعضی بیماران به دلیل طحال بزرگ و محتقن، دچار درد نسبتاً قابل ملاحظه‌ای در سمت چپ و ربع چپ فوقانی شکم خواهند شد. بزرگی طحال به خودی خود نیازمند درمان اختصاصی نیست؛ اگرچه می‌توان در موارد بسیار خاص، به طور موفقیت‌آمیزی طحال

پورتوسیستمیک داخل کبدی ترانس جیگولار<sup>۱</sup> (TIPS) در نظر گرفته شود. از طریق روش پوستی و با استفاده از استنت فلزی قابل اتساع، یک شانت پورتوسیستمیک ایجاد می‌کنند. شانت تحت هدایت آنژیوگرافی به سمت ورید کبدی و سپس به جسم کبد پیش می‌رود و یک شانت مستقیم بای - اجوفی<sup>۲</sup> ایجاد می‌کند. این روش، جایگزینی برای جراحی در موارد عدم جبران حاد فشار خون بالای بیمارانی است. ممکن است انسفالوپاتی در ۲۰٪ از بیماران پس از TIPS رخ دهد و در بیماران مسن و افرادی که از قبل به انسفالوپاتی مبتلا هستند، بسیار مشکل‌ساز است. TIPS باید برای افرادی نگه داشته شود که درمان اندوسکوپی یا طبی در آنها شکست خورده است و یا احتمال موفقیت جراحی در آنها پایین است. TIPS گاهی می‌تواند به عنوان یک 'پل' برای بیمارانی که منتظر پیوند کبد هستند، مفید باشد. ایجاد برش عرضی در مری، روشی است که به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد و عموماً فرجام خوبی ندارد.

### جلوگیری از خونریزی مجدد (شکل ۳-۳۶۵)

پس از وقوع خونریزی حاد و درمان موفقیت‌آمیز آن، باید برای جلوگیری از تکرار خونریزی تلاش شود. این کار، معمولاً نیازمند بستن مکرر واریس‌ها با نوار تا زمان مسدود شدن واریس‌ها است. مصرف بتا - بلوکرها ممکن است در بیمارانی که به طور مکرر واریس‌های آنها با نوار بسته می‌شود، فوایدی داشته باشد؛ لیکن پس از مسدود شدن واریس‌ها، نیاز به این داروها کم می‌شود. علی‌رغم انسداد موفقیت‌آمیز واریس‌ها، بسیاری از بیماران هنوز دارای گاستروپاتی هایپرتانسیو پورتی هستند که ممکن است دچار خونریزی شود. در این موارد، بتابلوکرها یا غیرانتخابی ممکن است در جلوگیری از خونریزی پس از مسدود شدن واریس‌ها، مفید باشند. با پیدایش TIPS، جراحی برای ایجاد شانت پورتی - سیستمیک کمتر انجام می‌شود؛ با این وجود، این روش باید برای بیمارانی که عملکرد ساخت‌وساز کبد آنها خوب است در نظر گرفته شود زیرا به کاهش فشار ورید پورت کمک می‌کند.

1- transjugular intrahepatic portosystemic shunt

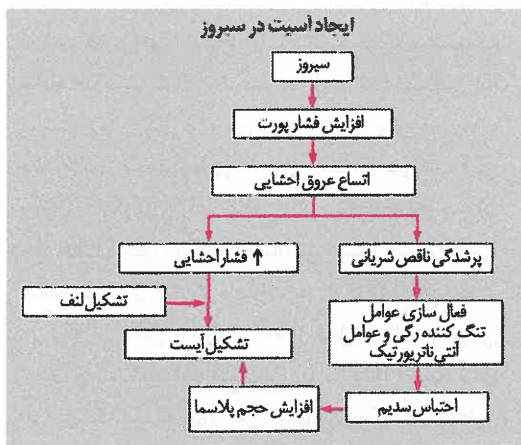
2- portocaval shunt

را برداشت.

پرکاری طحال همراه با پیدایش ترومبوسیتونی، یک ویژگی شایع در بیماران دچار سیروز است و معمولاً اولین نشانگر وجود فشار خون بالای پورت می‌باشد.

### آسیت

**تعریف:** به تجمع مایع در داخل حفره صفاق، آسیت گفته می‌شود. جالب است که شایع‌ترین علت آسیت، فشار خون بالای پورت ناشی از سیروز است. با این حال، پزشکان بالینی باید به علل بدخیم یا عفونی آسیت نیز توجه داشته باشند و افتراق دقیق این علل، از اهمیت آشکاری در درمان بیماری برخوردار است.



**شکل ۴-۳۶۵** ایجاد آسیت در سیروز. دیگران بالا، اهمیت فشار خون بالای پورت همراه با اتساع عروق احشایی را در تشکیل آسیت نشان می‌دهد. \*عوامل آنتی ناتریورتیک، شامل سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون و سیستم عصبی سمپاتیک می‌شوند.

**ویژگی‌های بالینی** بیماران به طور معمول متوجه افزایش قطر شکم می‌شوند که غالباً پس از آن، ادم محیطی ایجاد می‌شود. ایجاد آسیت اغلب به صورت تدریجی و خنده است و جای شگفتی است که بعضی بیماران، قبل از مراجعه به پزشک چنین مدت طولانی را صبر کرده‌اند و اتساع شکم آنها تا این حد پیشرفت کرده است. بیماران معمولاً پیش از آگاهی یافتن از افزایش قطر شکم، حداقل یک تا دو لیتر مایع در شکم دارند. اگر حجم آسیت زیاد باشد، ممکن است عملکرد تنفس مختل شود و بیماران از تنگی نفس شاکی باشند. هیدروتوراکس کبدی نیز ممکن است در این وضعیت ایجاد شود و در علایم تنفسی دخیل باشد. بیماران با آسیت شدید، معمولاً دچار سوء تغذیه، تحلیل عضلات، و ضعف و سستی بسیار شدید هستند.

**تشخیص** تشخیص آسیت از طریق انجام معاینه فیزیکی صورت می‌گیرد و روشهای تصویربرداری شکمی معمولاً به آن کمک می‌کنند. بیماران دچار پهلوهایی برجسته هستند.

**مکانیسم آسیب‌زایی** فشار خون پورت باب، موجب بروز آسیت در بیماران دچار سیروز می‌شود (شکل ۴-۳۶۵). در سیروز، مقاومت داخل کبدی بالا می‌رود و منجر به افزایش فشار پورت می‌شود. از طرف دیگر، سیستم شریانی احشایی متسع می‌شود و به نوبه خود، جریان ورودی خون به سیستم وریدی پورت را افزایش می‌دهد. هر دوی این ناهنجاریها، منجر به افزایش تولید لنف احشایی می‌شوند. عوامل متسع‌کننده عروق مانند اکسیدنیتریک، مسؤول متسع نمودن عروق هستند. این تغییرات همودینامیک، از طریق فعال کردن سیستم رنین - آنژیوتانسین - آلدوسترون و ایجاد هیپرالڈوسترونیسم، منجر به احتباس سدیم می‌شوند. اثرات افزایش آلدوسترون بر کلیه که منجر به احتباس سدیم می‌شود، در ایجاد آسیت نیز دخیل هستند. احتباس سدیم موجب تجمع مایع و افزایش حجم مایع خارج سلولی و در نتیجه ادم محیطی و آسیت می‌شود. احتباس سدیم، پیامد پاسخ هومئوستاتیکی است که به دنبال کاهش فشار پرکننده رگ در گردش خون شریانی رخ می‌دهد که خود ثانویه به اتساع شریانهای بستر عروق احشایی می‌باشد. از آنجا که مایع احتباس یافته به طور مداوم از بخش داخل عروقی به حفره صفاقی نشت می‌کند، عروق هیچ گاه به طور کامل پر نمی‌شوند و این فرایند ادامه پیدا می‌کند. هیپوآلبومینمی و کاهش فشار انکوتیک پلاسما نیز در خروج مایع از بخش عروقی به حفره صفاقی دخیل‌اند. هیپوآلبومینمی، ناشی از کاهش عملکرد ساخت و سازی در کبد سیروتیک است.

بیماران با مقادیر اندک آسیت را معمولاً می‌توان فقط از طریق محدود کردن سدیم رژیم غذایی مدیریت نمود. اکثر رژیم‌های غذایی معمول در ایالات متحده، حاوی ۶ تا ۸ گرم سدیم در روز هستند و اگر بیماران در رستوران یا مراکز عرضه غذای سریع<sup>۳</sup> غذا بخورند، میزان سدیم رژیم غذایی آنها بیش از این مقدار است. بنابراین، عمدتاً واداشتن بیماران به تغییر عادات غذایی و مصرف کمتر از ۲ گرم سدیم در روز (یعنی مقدار توصیه شده) بسیار دشوار است. بیماران معمولاً از فهمیدن این که چقدر سدیم در رژیم غذایی استاندارد ایالات متحده وجود دارد، شگفت‌زده می‌شوند؛ بنابراین، ارائه کتابچه‌های آموزشی به بیمار مهم است. غالباً، یک توصیه ساده عبارت است از مصرف غذاهای تازه یا یخ‌زده، و اجتناب از مصرف غذاهای کنسروی یا فراوری شده که معمولاً برای حفظ و نگهداری از آنها از سدیم استفاده می‌شود. در صورت وجود مقادیر متوسطی از آسیت، معمولاً درمان با دیورتیک‌ها ضروری است. به طور سنتی، اسپرونولاکتون با مقدار ۲۰۰-۱۰۰ mg روزانه در یک دوز منفرد شروع می‌شود و می‌توان فوروزماید را به میزان ۸۰-۴۰ mg روزانه اضافه نمود؛ بخصوص در صورت وجود ادم محیطی. در بیمارانی که قبلاً از دیورتیک استفاده نکرده‌اند، عدم پاسخ به مقادیر فوق حاکی از عدم پایداری بیمار به رژیم کم‌سدیم است. در صورت اطمینان از پایداری بیمار و عدم کاهش مایع آسیت، می‌توان مقدار اسپرونولاکتون را تا میزان ۶۰۰-۴۰۰ mg در روز و فوروزماید را تا میزان ۱۶۰-۱۲۰ mg در روز افزایش داد. اگر در این مقادیر هنوز آسیت وجود داشته باشد و بیمار از رژیم غذایی کم‌سدیم استفاده نماید، از اصطلاح آسیت مقاوم<sup>۴</sup> استفاده می‌شود و روشهای درمانی جایگزین شامل پاراسنتزهای مکرر با حجم زیاد یا TIPS باید مدنظر

ممکن است دارای موج مایع باشند یا این که ماتیته متحرک<sup>۱</sup> داشته باشند. وجود ماتیته متحرک، از طریق واداشتن بیمار به تغییر وضعیت از حالت طاق‌باز به خوابیده بر روی پهلو<sup>۱</sup> راست یا چپ و توجه به حرکت ماتیته در دق تعیین می‌شود. مقادیر اندک آسیت را می‌توان توسط سونوگرافی یا CT اسکن تشخیص داد. هیدروتوراکس کبدی، در سمت راست شایع تر است و شکافی در دیافراگم ایجاد می‌کند که از طریق آن، مایع آسیت به آسانی وارد حفره قفسه سینه می‌شود. وقتی بیماری برای اولین بار با آسیت مراجعه می‌کند، توصیه می‌شود پاراسنتز تشخیصی برای مشخص کردن خصوصیات مایع انجام شود. در پاراسنتز، باید میزان پروتئین تام و آلبومین، سلول‌های خونی همراه با شمارش افتراقی تعیین شود و کشت انجام گیرد. در صورت لزوم می‌توان آمیلاز را اندازه‌گیری کرد و مایع را از نظر سیتولوژی بررسی نمود. در بیماران سیروزی، غلظت پروتئین مایع آسیت بسیار اندک است و اکثر بیماران آسیتی، دارای غلظت پروتئین کمتر از یک گرم در دسی‌لیتر می‌باشند. تعیین اختلاف آلبومین سرم نسبت به آسیت<sup>۲</sup> (SAAG)، جای اصطلاحات مایع اگزوداتیو یا ترانسوداتیو را گرفته است. اگر اختلاف آلبومین سرم و مایع آسیت بیش از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر باشد، به احتمال قوی مایع آسیت ناشی از افزایش فشار خون پورت است که عمدتاً در زمینه سیروز دیده می‌شود. اگر اختلاف کمتر از ۱/۱ گرم در دسی‌لیتر باشد، باید علل عفونی یا بدخیم آسیت را مدنظر قرار داد. اگر سطح پروتئین مایع آسیت بسیار پایین باشد، بیماران در معرض خطر افزایش یافته‌ای از نظر ابتلا به SBP می‌باشند. بالا بودن تعداد گلبولهای قرمز در مایع آسیتی، حاکی از ایجاد تروما هنگام کشیدن مایع و یا احتمالاً سرطان سلول کبدی یا یک واریس صفاقی پاره شده می‌باشد. در صورت بالا بودن تعداد مطلق لکوسیت‌های چند هسته‌ای از ۲۵۰ در هر میلی‌متر مکعب، باید قویاً احتمال عفونی بودن مایع آسیت را مدنظر قرار دارد. کشت مایع آسیت باید از طریق تلقیح مایع در محیط کشت در کنار بستر بیمار انجام شود.

1- shifting dullness

2- serum ascites-to-albumin gradient

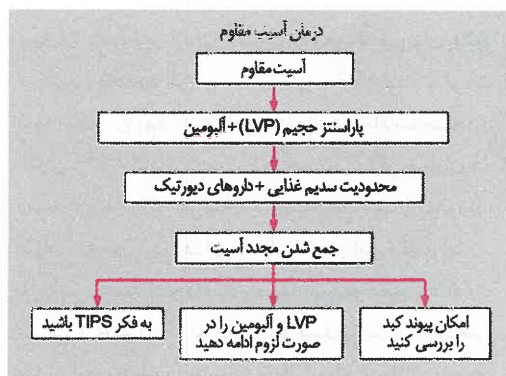
3- fast food

4- refractory ascitis

نیاز به بستری پیدا می‌کنند، SBP ممکن است در ۳۰٪ موارد رخ دهد و میزان مرگ و میر آن در بیمارستان می‌تواند ۲۵٪ باشد. مکانیسم فرضی ایجاد SBP، حرکت باکتریهای فلور روده‌ها به گره‌های لنفاوی احشایی و در نتیجه، باکتری می‌و کاشته شدن باکتری‌ها در مایع آسیتی است. شایع‌ترین ارگانیزم‌ها اشریشیا کولی، و دیگر باکتری‌های گوارشی می‌باشند، درعین حال، باکتریهای گرم مثبت شامل استریتوکوکوس وایریدنس، استافیلوکوک اورئوس، و گونه‌های انتروکوک نیز ممکن است یافت شوند. در صورت یافته شدن بیش از دو ارگانیزم، باید پریتونیت باکتریایی ثانویه به پارگی احشا نیز مدنظر قرار گیرد. در صورتی که مقدار مطلق نوتروفیل‌ها در نمونه مایع آسیت بیش از ۲۵۰ در میلی‌متر مکعب باشد، تشخیص SBP داده می‌شود. باید در زمان کشیدن مایع آسیت در کنار بستر بیمار کشت تهیه شود. بیماران دچار آسیت ممکن است با تب، تغییر سطح هشیاری، افزایش تعداد گلبول‌های سفید، و درد یا احساس ناراحتی در شکم مراجعه کنند یا این که فاقد هر یک از مشخصات فوق باشند. بنابراین، باید درجه بالایی از شک بالینی وجود داشته باشد و گرفتن نمونه مایع صفاق در رسیدن به تشخیص مهم است. درمان با یک سفالوسپورین نسل دوم صورت می‌گیرد و سفوتاکسیم، رایج‌ترین آنتی‌بیوتیک مورد استفاده است. در بیماران دچار خونریزی واریسی، شیوع SBP به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و در صورت مراجعه بیمار با خونریزی از دستگاه گوارش فوقانی، پروفیلاکسی علیه SBP توصیه می‌شود. به علاوه، در بیمارانی که سابقه یک یا چند دوره SBP داشته و بهبود یافته‌اند، برای پیشگیری از عود SBP، آنتی‌بیوتیک به صورت یک بار در هفته تجویز می‌شود.

### سندرم کبدی - کلیوی

سندرم کبدی - کلیوی (HRS)، نوعی از نارسایی عملکرد کلیه است که آسیب در خود کلیه نیست و تقریباً در ۱۰٪ بیماران مبتلا به سیروز پیشرفته یا نارسایی حاد کبدی رخ می‌دهد. در بیماران دچار این سندرم، اختلالات قابل‌ملاحظه‌ای در گردش خون شریانی کلیه وجود دارد؛ از جمله افزایش مقاومت عروقی همراه با کاهش در مقاومت



**شکل ۵-۳۶۵** درمان آسیت مقاوم. در بیمارانی که در طی دوره دریافت دیورتیک‌ها برای درمان آسیت دچار ازوتمی می‌شوند، بعضی‌ها نیازمند پاراسنتز حجم زیاد (LVP) به صورت مکرر هستند، در بعضی باید انجام شانت پورتی - سیستمیک درون کبدی ترانس جگولار (TIPS) را مدنظر قرار داد، و بعضی نامزدهای خوبی برای انجام پیوند کبد هستند. تمام این تصمیمات، باید براساس نیاز فرد گرفته شوند.

قرار گیرد (**شکل ۵-۳۶۵**). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که TIPS با این که آسیت را درمان می‌کند، میزان بقای بیمار را افزایش نمی‌دهد. متأسفانه، TIPS معمولاً با افزایش شیوع انسفالوپاتی کبدی همراه است و باید انجام آن با دقت زیاد و برای هر فرد به‌طور جداگانه مورد ارزیابی قرار گیرد. پیش‌آگهی بیماران سیروزی دچار آسیت، بد است و بعضی مطالعات، حاکی از بقای کمتر از نیمی از بیماران ۲ سال پس از شروع آسیت بوده‌اند. بنابراین، باید در بیماران با شروع آسیت، انجام پیوند کبد را مدنظر قرار داد.

### پریتونیت باکتریایی خودبه‌خودی<sup>۱</sup>

SBP یک عارضه شایع و شدید آسیت است و مشخصه آن، عفونت خودبه‌خودی مایع آسیت بدون یک منبع داخل شکمی است. در بیماران دچار سیروز که به علت آسیت شدید

متابولیتهای دیگری که ممکن است در ایجاد انسفالوپاتی دخیل باشند، شامل بعضی مرکاپتان‌ها و ناقل‌های عصبی کاذب می‌شوند.

**ویژگی‌های بالینی** در نارسایی حاد کبدی، تغییرات در وضعیت روانی می‌تواند در عرض هفته‌ها تا ماه‌ها رخ دهد. ادم مغزی می‌تواند در این بیماران دیده شود و انسفالوپاتی شدید با تورم ماده خاکستری همراه است. فتق مغزی، یک عارضه ترسناک ادم مغزی در نارسایی حاد کبد است و هدف درمان، کاهش ادم به کمک مانیتول و استفاده خردمندانه از مایعات وریدی است.

در بیماران سیروزی، انسفالوپاتی، اغلب در نتیجه عوامل تسریع‌کننده‌ای از قبیل هیپوکالمی، عفونت، افزایش پروتئین رژیم غذایی، یا اختلالات الکترولیتی یافت می‌شود. بیماران ممکن است دچار گیجی (کنفوزیون) و یا تغییر شخصیت شوند. آنها ممکن است خشونت زیادی داشته باشند و کنترل آنها دشوار باشد؛ از طرف دیگر، بیماران ممکن است بسیار خواب‌آلود و بیدار کردن آنها دشوار باشد. از آنجا که عوامل تسریع‌کننده، بسیار شایع‌اند، باید به دقت مورد بررسی قرار گیرند. اگر بیماران آسیب داشته باشند، باید برای رد کردن عفونت نمونه‌ای از مایع گرفته شود. باید شواهد خونریزی گوارشی مورد جستجو قرار گیرد. بیماران باید به طور مناسبی مایعات دریافت کنند. الکترولیت‌ها باید اندازه‌گیری شوند و موارد غیرطبیعی باید تصحیح گردند. در بیمارانی که با انسفالوپاتی مراجعه می‌کنند، غالباً آستریکسیس<sup>۱</sup> وجود دارد. آستریکسیس از طریق واداشتن بیماران به باز کردن دست‌ها و خم کردن مچ دست‌ها به عقب آشکار می‌شود. در این مانور، در بیماران دچار انسفالوپاتی "بال زدن کبدی"<sup>۲</sup> مشاهده می‌شود؛ یعنی مچ دست به طور ناگهانی به سمت جلو حرکت می‌کند. انجام این مانور، نیازمند همکاری بیمار با معاینه‌گر است و واضح است که نمی‌توان آن را در بیماران دچار انسفالوپاتی شدید یا اغمای کبدی انجام داد.

تشخیص انسفالوپاتی کبدی، بالینی است و نیازمند یک پزشک بالینی مجرب که یافته‌های گوناگون را شناسایی کرده و جمع‌بندی کند تا به تشخیص برسد. اغلب وقتی بیماران

عروق سیستمیک، انقباض عروق کلیوی، به احتمال زیاد چندعلتی است و هنوز به خوبی شناخته نشده است. تشخیص معمولاً براساس وجود مقدار زیاد آسیب با افزایش تدریجی و پلکانی کراتینین داده می‌شود. مشخصه HRS نوع یک، اختلال عملکرد پیشرونده کلیه و کاهش قابل‌ملاحظه در پاکسازی کراتینین در عرض ۲-۱ هفته از مراجعه است. مشخصه HRS نوع ۲، کاهش میزان تصفیه گلوмерولی و افزایش کراتینین سرم است؛ ولی این نوع از HRS نسبتاً پایدار است و فرجام آن بهتر از HRS نوع ۱ است.

HRS غالباً در بیماران دچار آسیب مقاوم دیده می‌شود و تشخیص آن نیازمند رد سایر علل نارسایی حادکلیوی است. متأسفانه، درمان دشوار است و در گذشته، از دوپامین یا آنالوگهای پروستاگلاندین به عنوان داروهای متسع‌کننده عروق کلیه استفاده می‌شد. مطالعات دقیق، نتوانسته‌اند سود آشکاری را در مصرف این داروها نشان دهند. در حال حاضر، بیماران با میدودرین<sup>۱</sup> (یک آلفا - آگونیست) همراه با اکروتاید و آلبومین وریدی درمان می‌شوند. بهترین درمان HRS، پیوند کبد است و به طور معمول عملکرد کلیه پس از عمل بهبود می‌یابد. پیش‌آگهی بیماران دارای سندرمهای HRS نوع یک و دو، بد است مگر این که سریعاً بتوان پیوند کبد انجام داد.

### انسفالوپاتی کبدی

انسفالوپاتی پورت - سیستمیک<sup>۲</sup>، یک عارضه جدی بیماری کبدی مزمن است و به صورت تغییر در وضعیت روانی و عملکرد شناختی در زمینه نارسایی کبدی تعریف می‌شود. در آسیب حاد کبد همراه با نارسایی برق‌آسای کبد، وجود انسفالوپاتی برای تشخیص نارسایی برق‌آسا ضروری است. انسفالوپاتی در بیماران دچار بیماری کبدی مزمن بسیار شایعتر است. نوروتوکسین‌های گوارشی، به دلیل شانت عروقی و کاهش توده کبدی توسط کبد حذف نمی‌شوند و به مغز می‌رسند و در آنجا علایمی تولید می‌کنند که ما آنها را به عنوان انسفالوپاتی کبدی می‌شناسیم. سطح آمونیاک به طور معمول در بیماران دچار انسفالوپاتی کبدی بالاست ولی معمولاً ارتباط کمی بین شدت بیماری کبدی و میزان آمونیاک وجود دارد و اکثر متخصصین کبد، برای تشخیص انسفالوپاتی کبدی بر سطح آمونیاک تکیه نمی‌کنند. ترکیبات و

1- midodrine

2- portosystemic

3- asterixis

4- liver flap

نسبتاً ضرری ندارد. بروز انسفالوپاتی در بیماران دچار بیماری مزمن کبدی، نشانهٔ پیش‌آگهی بد است ولی این عارضه را می‌توان در اکثریت عمدهٔ بیماران کنترل نمود.

برای اولین بار دچار انسفالوپاتی می‌شوند، از آنچه رخ می‌دهد آگاه نیستند ولی پس از اولین تجربه، متوجه وقوع حملات بعدی می‌شوند و معمولاً می‌توانند خود را درمان کنند و جلوی پیدایش یا بدتر شدن انسفالوپاتی را بگیرند.

## انسفالوپاتی کبدی

درمان

درمان، چندعاملی است و شامل کنترل عوامل تسریع‌کنندهٔ گفته شده در بالا می‌شود. گاهی فقط تجویز مایعات و تصحیح اختلالات الکترولیتی، کافی است. در گذشته، در بیماران دچار انسفالوپاتی محدودیت پروتئین رژیم غذایی مدنظر قرار گرفت؛ لیکن به نظر می‌رسد تأثیر منفی این روش بر وضعیت کلی تغذیه، بر مزیت آن بچربد و بنابراین در حال حاضر توصیه نمی‌شود. ممکن است جایگزینی پروتئین حیوانی به پروتئین گیاهی در بعضی بیماران که کنترل بیماری آنها مشکل است، تاحدی فایده داشته باشد. اساس درمان انسفالوپاتی علاوه بر تصحیح عوامل تسریع‌کننده، استفاده از لاکتولوز (یک دی‌ساکارید غیرقابل جذب) است که کولون را اسیدی می‌کند. لاکتولوز موجب اسهال و در نتیجه، دفع فراورده‌های نیتروژنی مسؤول ایجاد انسفالوپاتی از روده می‌شود. هدف درمان با لاکتولوز، ایجاد ۲ تا ۳ دفعه مدفوع نرم در روز است. از بیماران خواسته می‌شود تا رسیدن به نتیجهٔ مطلوب، به تدریج مقدار مصرف لاکتولوز را افزایش دهند، آنتی‌بیوتیک‌هایی با جذب پایین، اغلب به عنوان درمان کمکی در بیمارانی که مصرف لاکتولوز برایشان دشوار است استفاده می‌شوند. معمولاً از نئومایسین و مترونیدازول به طور متناوب و برای کاهش عوارض جانبی یکدیگر استفاده می‌شود؛ نئومایسین برای نارسایی کلیوی و سمیت گوشی و مترونیدازول برای نوروپاتی محیطی. اخیراً، ریفاکسیمین<sup>۱</sup> با دوز ۵۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز در درمان انسفالوپاتی بسیار مؤثر بوده است و عوارض شناخته شدهٔ نئومایسین یا مترونیدازول را به همراه نداشته است. مصرف مکمل روی، گاهی در بیماران دچار انسفالوپاتی مفید است و

## سوءتغذیه در سیروز

از آنجا که کبد نقش مهمی در تنظیم متابولیسم پروتئین و انرژی در بدن دارد، جای شگفتی نیست که بیماران دچار بیماری کبدی پیشرفته، معمولاً سوءتغذیه دارند. پس از بروز سیروز، بیماران کاتابولیک تر می‌شوند و پروتئین عضلات متابولیزه می‌شوند. عوامل متعددی وجود دارند که در ایجاد سوءتغذیه ناشی از سیروز دخیل‌اند؛ از جمله رژیم غذایی بد، تغییر در جذب مواد غذایی از دستگاه گوارش و تغییرات در متابولیسم پروتئین‌ها. مکمل‌های غذایی در بیماران سیروزی، در جلوگیری از کاتابولیک شدن آنها مفید است.

## اختلالات انعقادی

اختلالات انعقادی تقریباً همیشه در بیماران سیروزی دیده می‌شود. ساخت‌وساز عوامل انعقادی کاهش می‌یابد و پاکسازی عوامل ضدانعقادی مختل می‌شود. به علاوه، بیماران ممکن است به دلیل پرکاری طحال ثانویه به فشار خون بالای پورت، دچار ترومبوسیتوپنی شوند. عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K، عبارت‌اند از فاکتورهای II، VII، IX، و X. ویتامین K برای جذب شدن مجدد نیازمند ترشح صفراوی است؛ بنابراین، در بیماران دچار سندرم‌های کلاستاتیک مزمن، غالباً جذب ویتامین K کاهش می‌یابد. جذب ویتامین K وریدی یا عضلانی، می‌تواند سریعاً این ناهنجاری را تصحیح کند. به طور شایع‌تر، ساخت عوامل انعقادی وابسته به ویتامین K، به دلیل کاهش تودهٔ کبدی کاهش می‌یابد و تحت این شرایط، تجویز ویتامین K تزریقی، عوامل انعقادی یا زمان پروترومبین را بهبود نمی‌بخشد. عملکرد پلاکتها معمولاً در بیماران دچار بیماری کبدی مزمن غیرطبیعی است و همچنین، پرکاری طحال موجب کاهش تعداد پلاکتها می‌شود.

و فیروز باشد. آزمایش بافت‌شناسی کبد به‌عنوان پایه‌ای برای امتیازدهی کمی فعالیت بیماری و پیشرفت آن می‌باشد و همچنین اطلاعات کیفی ارزشمندی را فراهم می‌کند که می‌تواند به تشخیص و درمان کمک کند.

## بیماری‌های ژنتیک، متابولیک و ارتشاحی مبتلاکننده کبد

۳۶۷e

Bruce R. Bacon

این فصل صرفاً به‌صورت دیجیتال ارائه شده است و در DVD همراه کتاب، بر روی Access Medicine/ Harrison's online، در نسخهٔ "نرم‌افزاری" HPIM 19e در دسترس شما قرار می‌گیرد.

بیماری‌های کبدی مختلفی وجود دارند که می‌توان آن‌ها را در گروه‌های ژنتیک، متابولیک و ارتشاحی طبقه‌بندی کرد. اختلالات ارثی، عبارت‌اند از هموکروماتوز، بیماری ویلسون، کمبود  $\alpha_1$ -آنتی تریپسین ( $\alpha_1AT$ )، و فیروز کیستی. هموکروماتوز، شایع‌ترین اختلالی است که سفیدپوستان را مبتلا می‌کند و استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماری، یک در ۲۵۰ فرد است. در طی ۱۵ سال گذشته، به‌طور فزاینده‌ای مشخص شده که بیماری کبد چرب غیرالکلی<sup>۱</sup> (NAFLD)، شایع‌ترین علت افزایش آنزیم‌های کبدی در جمعیت ایالات متحده است. توضیحات بیشتر راجع به این اختلال در فصل ۳۶۴ ارائه شده است. اختلالات ارتشاحی کبد، نسبتاً نادرند.

## بیماری استخوانی در سیروز

اوستئوپوروز به دلیل سوءجذب ویتامین D و کاهش مصرف کلسیم، در بیماران دچار بیماری مزمن کلتستاتیک کبدی شایع است. در سیروزی‌ها سرعت جذب استخوان، از سرعت تشکیل آن بیشتر است و همین مسأله منجر به کاهش تودهٔ استخوانی می‌شود. جذب‌سنجی با انرژی مضاعف<sup>۱</sup> (DEXA)، یک روش مفید در یافتن اوستئوپوروز یا اوستئوپنی در بیماران دچار بیماری مزمن کبدی است. در صورت مشاهدهٔ کاهش تودهٔ استخوانی در DEXA، باید بیس‌فسفونات‌ها برای درمان استفاده شوند. این داروها، در جلوگیری از جذب استخوان و درمان اوستئوپوروز مؤثرند.

## اختلالات خونی در سیروز

تظاهرات خونی سیروز بسیارند؛ از جمله کم‌خونی ناشی از علل متعددی شامل پرکاری طحال، همولیز، کمبود آهن و احتمالاً کمبود فولات ثانویه به سوءتغذیه. ماکروسیتوز، یک ناهنجاری در مورفولوژی گلبولهای قرمز است که در بیماران دچار بیماری مزمن کبدی دیده می‌شود و پرکاری طحال ممکن است منجر به نوتروپنی گردد.

## اطلس بیوپسی کبد

۳۶۶e

Jules L. Dienstag

Atul K. Bhan

این فصل صرفاً به‌صورت دیجیتال ارائه شده است و در DVD همراه کتاب، بر روی Access Medicine/ Harrison's online، در نسخهٔ "نرم‌افزاری" HPIM 19e در دسترس شما قرار می‌گیرد.

گرچه شرایط بالینی و آزمایشگاهی، سرنخ‌هایی را راجع به گسترش روندهای التهابی (درجهٔ بیماری)، میزان اسکارها و به هم ریختگی ساختاری (مرحله بیماری) و ماهیت روند بیماری در اختیار می‌گذارد، به‌نظر می‌رسد که بیوپسی کبد استاندارد طلایی تشخیصی برای ارزیابی درجه آسیب کبدی

1- dual X-ray absorptiometry

2- nonalcoholic fatty liver disease

## پیوند کبد

۳۶۸

Raymond T. Chung  
Jules L. Dienstag

## اندیکاسیون‌ها

مراکز پیوند برای جبران این کمبود، سعی کرده‌اند علاوه بر پیوند کبد از جسد، مبادرت به پیوند کبد از فرد زنده نمایند.

کاندیدهای بالقوه برای پیوند کبد عبارت‌اند از: کودکان و بزرگسالانی که مودی برای منع پیوند نداشته (قسمت‌های بعدی را ببینید) و دچار بیماری کبدی شدید برگشت‌ناپذیری می‌باشند که تمام درمان‌های طبی و جراحی دیگر برای درمان آنها انجام شده یا این که درمان دیگری برای آن بیماری در دسترس نمی‌باشد. زمان‌بندی این عمل جراحی از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردار است. در واقع، اگر کل پیشرفت‌های چشمگیر فنی و ایمونولوژیک به دست آمده را سر جمع در نظر بگیریم، به نظر می‌رسد که بهبود زمان‌بندی و گزینش بهتر بیماران، سهم بیشتری در افزایش موفقیت پیوند کبد در دهه ۱۹۸۰ و پس از آن داشته است. هر چند بیماری مربوطه باید پیشرفته باشد، و هر چند فرصت لازم برای پایدار شدن یا بهبود خودبه‌خودی یا ناشی از دارو باید داده شود، اما انجام این عمل باید به قدر کافی زود هنگام باشد تا بخت نسبتاً خوبی برای موفقیت این عمل جراحی فراهم نماید. در حالت آرمانی، پیوند باید در آن دسته از مبتلایان به بیماری مرحله پایانی کبدی مد نظر قرار گیرد که دچار یکی از عوارض بالقوه‌کننده عدم جبران کبدی می‌باشند یا بوده‌اند، یا کیفیت زندگی آن‌ها به حد غیرقابل‌قبولی کاهش یافته و بدتر شده است. هر چند بیمارانی که سیروز جبران شده دارند می‌توانند چندین سال زنده بمانند، اما بسیاری از بیمارانی که دچار بیماری کبدی مزمن شبه پایدار می‌باشند، بیماری‌شان بسیار پیشرفته‌تر از آن چیزی است که ممکن است آشکار باشد. همان گونه که در ذیل مورد بحث قرار می‌گیرد، هر چه وضعیت بیمار پیش از پیوند بهتر باشد، میزان موفقیت مورد انتظار پیوند بالاتر خواهد بود. تصمیم‌گیری درباره این که پیوند چه وقت انجام شود پیچیده بوده و مستلزم قضاوت مشترک گروهی مجرب متشکل از متخصصین کبد، جراحان پیوند، متخصصین بیهوشی، و متخصصین خدمات حمایتی، و صد البته رضایت کاملاً آگاهانه بیمار و خانواده بیمار می‌باشد.

پیوند کبد، یعنی جایگزین کردن کبد اصلی بیمار با یک اندام طبیعی (آلوگرافت)، از یک اقدام آزمایشی که از روی استیصال برای بیماران لاعلاج بسیار بدحال انجام می‌گرفت به یک عمل جراحی پذیرفته شده نجات بخش تبدیل شده است که در مراحل بسیار زود هنگام‌تری در سیر طبیعی بیماری مرحله پایانی کبدی انجام می‌شود. رویکرد ارجح و به لحاظ فنی از همه پیشرفته‌تر، عبارت است از: پیوند ارتوتوپیک<sup>۱</sup>، که در آن کبد اصلی را درآورده و اندام اهدا شده را در همان جایگاه آناتومیک قرار می‌دهند. پیوند کبد که نخستین بار توسط توماس استارزل (starzl) در سال‌های دهه ۱۹۶۰ در دانشگاه کولورادو، و بعدها، در دانشگاه پیتسبورگ و توسط کالنه (Calne) در کمبریج انگلستان انجام شد، امروزه به طور معمول در سراسر جهان انجام می‌شود. میزان موفقیت عمل و بقای یک ساله بیماران از حدوداً ۳۰ درصد در سال‌های دهه ۱۹۷۰ به بیش از ۹۰ درصد در حال حاضر افزایش یافته است. این دورنماهای بهبود یافته از نظر بقای طولانی، ناشی از اصلاحات انجام شده در شیوه عمل جراحی، بهبود روش‌های تدارک و نگهداری اندام پیوندی، پیشرفت‌های به دست آمده در درمان سرکوبگر ایمنی، و، شاید مؤثرتر از همه، زمان‌بندی و گزینش روشن‌بینانه‌تر بیماران می‌باشند. علیرغم مرگ‌ومیر و عوارض حوالی عمل، ایرادهای فنی و درمانی این عمل، و هزینه‌های آن، پیوند کبد رویکرد برگزیده برای بیماران خاصی است که بیماری کبدی حاد یا مزمن آنها، پیشرونده و تهدیدکننده جان بیمار بوده و به درمان طبی پاسخ نمی‌دهد. بر اساس میزان فعلی موفقیت عمل، تعداد پیوندهای کبد همچنان سال به سال رشد داشته است؛ در سال ۲۰۱۲، ۶۲۵۶ بیمار در ایالات متحده پیوند آلوگرافت کبد دریافت نمودند. با این وجود، تقاضا برای کبدهای جدید همچنان از تعداد کبدهای در دسترس بیشتر است؛ طوری که در میانه ۲۰۱۳، ۱۵۸۰۶ بیمار در ایالات متحده در لیست انتظار برای پیوند کبد بوده‌اند. بسیاری از

## پیوند در کودکان

اندیکاسیون‌های پیوند در کودکان در جدول ۱-۳۶۸ نام برده شده‌اند. شایع‌ترین آنها، آترزی<sup>۱</sup> مجاری صفراوی است. اختلالات متابولسمی ارثی یا ژنتیکی مرتبط با نارسایی کبدی، یکی دیگر از اندیکاسیون‌های اصلی پیوند در کودکان و نوجوانان می‌باشند. در بیماری کریگلر - نجار نوع I و در برخی اختلالات ارثی چرخهٔ اوره و متابولیسم اسید آمینه یا لاکتات - پیرووات، پیوند ممکن است تنها راه جلوگیری از وخامت قریب‌الوقوع کارکرد CNS باشد، علیرغم این واقعیت که کبد اصلی، به لحاظ ساختاری طبیعی می‌باشد. در کودکان مبتلا به هیپرکلسترولمی هوموزیگوس خانوادگی، پیوند توأم کبد و قلب بهبود قابل ملاحظه‌ای در کارکرد قلب و سطح کلسترول به بار آورده است؛ پیوند همزمان کبد و کلیه در مبتلایان به هیپرآگزالوری اولیه<sup>۲</sup> نوع I موفقیت آمیز بوده است. در آن دسته از مبتلایان به هموفیلی که دچار هپاتیت مرتبط با انتقال خون و نارسایی کبدی می‌باشند، پیوند کبد با بازگشت تولید طبیعی عامل VIII مرتبط بوده است.

## پیوند در بزرگسالان

پیوند کبد برای درمان سیروز مزمن مرحله پایانی ناشی از هر علتی، اندیکاسیون دارد (جدول ۱-۳۶۸). در کلازیت اسکروزان و بیماری کارولی<sup>۳</sup> (وجود گشادشدگی‌های کیستی متعدد در درخت صفراوی درون کبدی)، بروز عفونت‌های راجعه و سپسیس، همراه با انسداد التهابی و فیبروزی درخت صفراوی، ممکن است اندیکاسیونی برای انجام پیوند باشد. از آنجایی که انجام جراحی صفراوی قبلی، پیوند کبد را عارضه‌دار کرده و منع استعمال نسبی برای انجام آن می‌باشد، لذا ایجاد مسیر انحرافی در درخت صفراوی به طریق جراحی، جهت درمان مبتلایان به کلازیت اسکروزان تقریباً منسوخ شده است. در بیمارانی که جهت درمان ترومبوز سیاهرگ کبدی (سندرم بود - کیاری) تحت پیوند قرار می‌گیرند، درمان ضدانعقادی پس از عمل ضروری است؛ ممکن است لازم شود اختلالات زمینه‌ای تکثیری مغزاستخوان را درمان نماییم، اما وجود این اختلالات، موردی برای منع انجام پیوند کبد نمی‌باشند. در صورتی که بتوان به سرعت، پیش از استقرار عوارض کشنده از قبیل ادم مغزی، یک اندام اهدائی پیدا کرد، مبتلایان به نارسایی حاد کبدی کاندید پیوند کبد

## جدول ۱-۳۶۸ اندیکاسیون‌های پیوند کبد

بزرگسالان	کودکان
سیروز صفراوی اولیه	آترزی (atresia) مجاری صفراوی
سیروز صفراوی ثانویه	هیپاتیت نوزادی
کلازیت اولیه اسکروزدهنده	فیبروز مادرزادی کبدی
هیپاتیت خودایمن	سندرم آلزلی <sup>۱</sup>
بیماری کارولی <sup>۳</sup>	(Alagille's syndrome)
سیروز کریبتوزنیک	بیماری بایلر <sup>۲</sup>
هیپاتیت مزمن همراه با سیروز	(Byler's disease)
ترومبوز سیاهرگ کبدی	کمبود $\alpha_1$ - آنتی ترپسین
هیپاتیت برق‌آسا	اختلالات ارثی متابولیسم
سیروز الکلی	بیماری ویلسون
هیپاتیت مزمن ویروسی	تیروزنمی
بدخیمی‌های اولیه سلول کبدی	بیماری‌های ذخیره گلیکوزن
آدنوم‌های کبدی	بیماری‌های ذخیره‌ای
هیپاتیت چرب غیرالکلی	لیوزومی
پلی نوروباتی آمیوئید خانوادگی	پروتو پورفیری
	بیماری کریگلر - نجار نوع I
	هیپرکلسترولمی خانوادگی
	هیپرآگزالوری اولیه نوع I
	هموفیلی

۱) دیسپلازی سرخرگی - کبدی، همراه با قلت مجاری صفراوی، و مالفورماسیون‌های مادرزادی، شامل تنگ‌شدگی درجهٔ پوله‌نری.

۲) کلازیت درون کبدی، نارسایی پیش‌روندهٔ کبدی، عقب‌ماندگی ذهنی و رشدی.

۳) وجود گشادشدگی‌های کیستی متعدد در درخت صفراوی درون کبدی.

می‌باشند. مبتلایان به سیروز الکلی، هپاتیت مزمن ویروسی، و بدخیمی‌های اولیه سلول‌های کبدی، کاندیدهای معمول برای پیوند کبد محسوب می‌شوند. هر چند هر سهٔ این مقوله‌ها پرخطر محسوب می‌شوند، اما پیوند کبد را می‌توان به بیمارانی که به دقت گزینش شده باشند، پیشنهاد نمود. در حال حاضر، هپاتیت مزمن C و بیماری الکلی کبد، شایع‌ترین اندیکاسیون‌های پیوند کبد هستند و بیش از ۴۰٪ بزرگسالانی را که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، تشکیل می‌دهند. مبتلایان به سیروز الکلی در صورتی می‌توانند کاندید پیوند به شمار روند که معیارهای دقیق

1- atresia

2- primary hyperoxaluria

3- Caroli's disease

همانژیوآندوتلیوم ایپتلیوئید، و آدنومهای کبدی چندانگانه یا بسیار وسیع و گسترده، تحت پیوند کبد قرار گرفته اند؛ با این وجود، در برخی بدخیمی های کبدی - صفراوی، میزان کلی بقا به میزان چشم گیری پایین تر از میزان بقا در سایر گروه های بیماری کبدی می باشد. اکثر مراکز انجام پیوند، بقای ۵ ساله بدون عود بسیار خوبی را در مبتلایان به کارسینوم غیرقابل رزکسیون سلول کبدی گزارش کرده اند؛ این گزارش ها دربارهٔ تومورهای واحد با قطر کمتر از ۵cm بوده یا دربارهٔ بیمارانی بوده است که سه ضایعه یا کمتر، همگی با قطر کمتر از ۳cm، داشته اند. میزان بقا در این بیماران، مشابه بیمارانی است که به دلایلی غیر از وجود بدخیمی تحت پیوند کبد قرار می گیرند. در نتیجه، پیوند کبد را فقط برای بیمارانی انجام می دهند که بدخیمی کبدی آنها مطابق با معیارهای فوق باشد. معیارهای جامع تری برای بیماران مبتلا به HCC در مرحله ارزیابی قرار دارند. از آنجایی که احتمال بروز کلانژیوکارسینوم راجعه بسیار بالا است، فقط گروه های بسیار انتخاب شده ای از بیماران با بیماری محدود و پس از شیمی درمانی و پرتو تابی شدید، از نظر انجام پیوند کبد مورد ارزیابی قرار می گیرند.

### موارد ممنوعیت

موارد مطلق منع انجام<sup>۱</sup> پیوند عبارت اند از: وجود بیماری های سیستمیک مهلک، وجود عفونت های باکتریال یا قارچی برون کبدی کنترل نشده، بیماری پیشرفته قلبی - عروقی یا ریوی، وجود آنومالی های مادرزادی چندانگانه مهلک غیرقابل اصلاح، بدخیمی متاستازی، و سوء مصرف فعال مواد مخدر یا الکل (جدول ۲-۳۶۸). از آنجایی که بیماران به دقت گزینش شده ای که در سنین شصت و حتی هفتادسالگی به سر می برند، با موفقیت تحت پیوند قرار گرفته اند، سالخوردگی به خودی خود، دیگر جزو موارد مطلق منع انجام پیوند به شمار نمی رود؛ با این وجود، در بیماران مسن، جهت رد بیماری قلبی ایسکمیک یا دیگر بیماری های همزمان باید ارزیابی پیش از عمل جامع تری به عمل آید. با این وجود، سن بالا (> ۷۰ سال) باید یک مورد منع نسبی محسوب شود، یعنی، عاملی که باید به همراه سایر موارد منع نسبی در نظر گرفته شود.

پرهیز از الکل و اصلاح رفتار را داشته باشند. اگرچه این معیارها در یک چهارم بیماران مانع شروع مجدد مصرف الکل نمی شوند. در موارد انتخاب شده در تعداد محدودی از مراکز، پیوند در مورد هپاتیت شدید حاد الکلی، با موفقیت انجام شده است؛ با این حال، از آنجا که بیماران مبتلا به هپاتیت الکلی حاد، همچنان به مصرف الکل ادامه می دهند و ادامه سوء مصرف الکل به عنوان یک نگرانی باقی می ماند، هپاتیت حاد الکلی اندیکاسیون روتینی برای پیوند کبد نمی باشد. بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن C، در مراحل اولیه پیوند آلوگرافت دریافت می کنند و میزان بقای بیمار پس از پیوند، قابل مقایسه با دیگر گروه های بیماران است. با این وجود، عفونت مجدد در اندام پیوندی همیشگی است، هپاتیت C راجعه به طور مخفیانه پیشرفت می کند، در ۲۰ تا ۳۰ درصد موارد، سیروز در کبد آلوگرافت در عرض ۵ سال ایجاد می شود و شیوع سیروز و نارسایی دیررس ارگان پس از ۵ سال به طور فزاینده ای افزایش می یابد. با معرفی مواد ضد ویروسی که به طور مستقیم بر ضد HCV عمل می کنند و خیلی مؤثر هستند، این انتظار وجود دارد که نتایج پیوند آلوگرافت در سال های پیش رو به طور قابل توجهی بهبود یابد. در مبتلایان به هپاتیت B مزمن، در غیاب اقدامات لازم برای پیشگیری از بروز هپاتیت B راجعه، میزان بقای پس از پیوند تقریباً به میزان ۱۰ تا ۲۰ درصد کاهش می یابد؛ با این وجود، استفاده پیشگیرانه از ایمونوگلوبولین هپاتیت B (HBIG) در خلال پیوند و پس از آن، باعث می شود که میزان موفقیت پیوند در سطحی قابل مقایسه با آنچه در مبتلایان به علل غیرویروسی عدم جبران کبدی دیده می شود، افزایش یابد. داروهای ضد ویروسی اختصاصی خوراکی، مانند، انتکاویر، تنوفویر دیزوپروکسیل فومارات (فصل ۳۶۲) که از آنها برای پیشگیری و درمان هپاتیت B عودکننده می توان استفاده کرد، درمان بیماران دریافت کننده پیوند کبد به علت هپاتیت B مرحله پایانی را بیش از پیش، تسهیل می نمایند. بیشتر مراکز پیوند برای درمان بیماران هپاتیت B بر داروهای ضد ویروسی با یا بدون HBIG تکیه دارند. موضوعات مربوط به عود بیماری با تفصیل بیشتر در قسمت های بعدی مورد بحث قرار می گیرند. مبتلایان به تومورهای کبدی - صفراوی اولیه غیرمتاستازی، شامل کارسینوم اولیه سلول کبدی (HCC)، کلانژیوکارسینوم، هپاتوبلاستوم، آنژیوسارکوم،

جدول ۲-۳۶۸ موارد ممنوعیت پیوند کبد	
مطلق	نسبی
عفونت کنترل نشده خارج از هپاتوبیلیاری	سن بالای ۷۰ سال
سپسیس فعال درمان نشده	جراحی گسترده قلی بر روی کبد و مجاری صفراوی
آنومالی‌های مادرزادی غیرقابل تصحیح و تهدیدکننده حیات	ترومبوز ورید پورت
سوءمصرف فعال مواد مخدر یا الکل	نارسایی کلیوی غیرمنتسب به بیماری کبدی
بیماری پیشرفته قلی-ریوی	بدخیمی قلی خارج کبدی (شامل سرطان پوست غیرملانومی نمی‌شود)
بدخیمی‌های خارج کبد و مجاری صفراوی (شامل سرطان پوست غیرملانومی نمی‌شود)	جاقی شدید
بدخیمی‌های مناسازدهنده به کبد	سوءتغذیه/لاغری شدید
کلانزئوکارسینوم	عدم کمبلیانس دارویی
اینز	مثبت‌بودن سرولوژیک از لحاظ HIV و شکست در کنترل ویرومی HIV به زیر ۱۰۰/μL
بیماری‌های سیستمیک مرتبط	سپسیس داخل کبدی هیپوکسمی شدید، ثانویه به شنت‌های داخل‌ریوی راست به چپ ( $PO_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) هایپرتانسیون شدید ریوی (میانگین فشار شریان بولمونی بیش از ۳۵mmHg) اختلال روانی کنترل نشده

## ملاحظات فنی

### گزینه‌های جسد برای اهدای پیوند

کبد‌های اهدایی برای پیوند عمدتاً از قربانیان ضربه‌های وارده به سر تهیه می‌شوند. در صورتی که معیارهای زیر وجود داشته باشند، اندام‌های بدست‌آمده از اهداکنندگان زیر ۶۰ سال دچار مرگ مغزی، قابل قبول می‌باشند: پایداری همودینامیکی، اکسیژن‌گیری کافی، فقدان عفونت باکتریال

سایر موارد منع نسبی عبارت‌اند از: ترومبوز سیاهرگ پورت، عفونت HIV، بیماری کلیوی از پیش موجود غیرمرتبط با بیماری کبدی (که در این شرایط ممکن است پیوند همزمان کبد و کلیه را در نظر گرفت)، سپسیس درون‌کبدی یا صفراوی، هیپوکسمی شدید ( $PO_2 < 50 \text{ mmHg}$ ) ناشی از وجود شنت‌های درون‌ریوی راست به چپ، فشارخون بالای پورتی - ریوی با میانگین فشار شریان ریوی بالا ( $> 35 \text{ mmHg}$ )، جراحی گسترده قلی روی کبد و مجاری صفراوی، هرگونه اختلال روانی وخیم کنترل‌نشده و فقدان حمایت‌های اجتماعی کافی. هیچ‌یک از موارد منع نسبی به‌خودی‌خود، برای منتفی نمودن پیوند کافی نمی‌باشند. مثلاً، مشکل ترومبوز سیاهرگ پورت را می‌توان از طریق ساختن یک پیوند از سیاهرگ پورت کبد اهدائی به سیاهرگ مزانتریک فوقانی فرد دریافت‌کننده، حل کرد. در حال حاضر، درمان بسیار مؤثر ضد ترومبوزی (HAART)، به‌طور چشمگیری، میزان بقای بیماران مبتلا به HIV را بهبود بخشیده است (فصل ۲۲۶) و از آنجا که بیماری مرحله پایانی کبد ناشی از هپاتیت مزمن C و B یکی از موارد جدی عوارض و مرگ‌ومیر افراد مبتلا به HIV است، پیوند کبد برای گروه انتخاب‌شده‌ای از بیماران HIV مثبت که عفونت HIV آنها به‌خوبی کنترل شده است، انجام می‌شود. بیماران انتخاب شده با شمارش سلول‌های  $CD4 \pm T$  به میزان  $> 100/\mu L$  و با سرکوب دارویی ویرومی HIV، در موارد مراحل نهایی نارسایی کبد، تحت پیوند قرار گرفته‌اند. افراد مبتلا به HIV که تحت پیوند آلوگرافت کبد به جهت بیماری کبدی مرحله نهایی ناشی از هپاتیت مزمن B قرار گرفته‌اند، میزان بقای قابل مقایسه با افراد غیرمبتلا به HIV که تحت پیوند کبد به همان دلیل قرار گرفته‌اند، دارند. برعکس، ویروس هپاتیت C راجعه (HCV) در آلوگرافت موفقیت طولانی‌مدت محدودی در بیماری کبدی مرحله نهایی ناشی از هپاتیت C دارد. به علاوه، انتظار می‌رود که دسترسی به داروهای ضد ویروسی با عملکرد مستقیم به‌منظور درمان HCV، به‌صورت چشمگیری نتایج آلوگرافت را بهبود بخشد.

جدول ۳-۳۶۸ شبکه متحد برای توزیع عضو پیوندی (UNOS)<sup>۱</sup> مربوط به معیارهای قرار گرفتن در لیست انتظار برای پیوند کبد

وضعیت ۱	نارسایی برق آسای کبد (شامل کار نکردن اولیه پیوند و ترومبوز شریان کبدی ظرف ۷ روز پس از پیوند و نیز بیماری ویلسون که دچار عدم جریان حاد شده باشد) <sup>۱</sup>
در نمره بندی مدل بیماری کبدی مرحله پایانی (MELD)، روی یک مقیاس پیوسته <sup>۲</sup> ، سهمیه بندی عضوهای بدن اهداکنندگان تعیین می شوند. این مدل مبتنی بر محاسبات زیر می باشد:	
$\pm 6/43 \times \log_e \text{creatinine (mg, } 100 \text{ mL)} \pm 9/57 \times \log_e \text{INR} \pm 11/2 \times \log_e \text{Bilirubin (mg, } 100 \text{ mL)} \pm 3/78 \times \log_e \text{Bilirubin (mg, } 100 \text{ mL)} \pm 3/45$ (عصب در صفر برای بیماریهای الکلی و کلسناتیک کبد، ضرب در یک برای تمامی انواع بیماریهای دیگر)	
محاسبات online برای تعیین نمرات MELD قابل دسترس اند، نظیر <a href="http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionahresources.asp?index=q">http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/professionahresources.asp?index=q</a> .	

- ۱) برای افراد کمتر از ۱۸ سال، وضعیت 1، نارسایی حاد یا مزمن کبد به علاوه بستری در بخش مراقبت های ویژه یا خطاهای مادرزادی متابولیسم را نیز شامل می شود. همچنین، بیماران با نارسایی برق آسای کبدی جزء این گروه قرار می گیرند و سیستم امتیازدهی MELD در مورد آنها به کار نمی رود.
- ۲) مقیاس MELD حالت پیوسته دارد و ۳۴ سطح بین ۶ تا ۴۰ را شامل می شود. اعضای پیوندی معمولاً قابل اهدا نیستند مگر آن که نمره MELD فراتر از ۲۰ باشد.
- ۳) بیماران مبتلا به کارسینوم سلول کبدی مرحله T2، T2، ۲۲ امتیاز مخصوص بیماری دریافت می کنند.
- ۴) کراتینین در محاسبه منظور شده است زیرا عملکردهای کلیوی، یک عامل پیش بینی کننده ارزشمند برای میزان بقای بیماران مبتلا به بیماری کبدی است. برای بزرگسالانی که دو بار در هفته دیالیز می شوند، کراتینین را در معادله، معادل  $4 \text{ mg/} 100 \text{ mL}$  در نظر می گیرند.
- ۵) برای کودکان کوچکتر از ۱۸ سال، مقیاس "بیماری کبدی مرحله پایانی کودکان (Pediatric End-stage Liver Disease [PELD])" استفاده می شود. این مقیاس مبتنی بر آلبومین، بیلی روبین، INR، نارسایی رشد و سن می باشد. وضعیت 1 حفظ شده است.

بر علیه HLA، انجام پیوند کبد را منتفی نمی سازد. کبد اهدائی راه پس از پرفیوژن با محلول الکترولیتی سرد، درآورده و در یخ بسته بندی می کنند. استفاده از محلول دانشگاه ویسکانسین (UW)<sup>۲</sup>، که غنی از لاکتوبیونان و رافینوز می باشد، امکان تمدید زمان سرد ایسکمیک را تا حد ۲۰ ساعت فراهم ساخته است؛ با این وجود، ۱۲ ساعت ممکن است حد منطقی تری باشد. ظهور شیوه های بهبود یافته جهت استحصال اعضای متعدد از یک فرد دهنده واحد، قابلیت دسترسی به کبد های اهدائی را افزایش داده است، اما میزان تقاضا برای کبد های اهدائی بسیار بیشتر از تعداد موجود این قبیل کبد ها می باشد. در حال حاضر، در ایالات متحده، همه کبد های اهدائی از طریق یک شبکه کشوری اشتراک اعضا ("شبکه متحد اشتراک اعضا = UNOS") توزیع می شوند که به منظور توزیع و تخصیص اعضای موجود، بر اساس ملاحظات منطقه ای و وخامت وضع فرد دریافت کننده طراحی شده است. دریافت کنندگانی که وخامت بیماری آنها بیشتر از دیگران است، عموماً از بالاترین اولویت برخوردارند.

یا قارچی، فقدان ضربه شکمی، فقدان اختلال کارکرد کبدی و رد سرولوژیک ویروس های هپاتیت B و C و HIV. گاهی، اعضای جسد هایی که مبتلا به هپاتیت B و C بوده اند نیز استفاده می شوند (مثلاً برای گیرندگانی که خود به ترتیب مبتلا به هپاتیت B و C می باشند). اعضای دهنده گانی که آنتی بادی ضد آنتی ژن مرکزی B (anti-HBc) دارند نیز در موارد فوری، استفاده می شوند، و دریافت کنندگان این اعضا را پیشاپیش با داروهای ضد ویروسی درمان می کنند. تا وقتی که بتوان کبد را درآورد، کارکردهای قلبی - عروقی و تنفسی به طور مصنوعی حفظ می شوند. پیوند اعضای افراد دچار مرگ قلبی تحت شرایط خاصی با موفقیت همراه است، یعنی وقتی زمان ایسکمیک در حداقل خود بوده و ساختار بافت شناختی کبد حفظ شده باشد. وجود سازگاری از نظر گروه خونی ABO و اندازه عضو بین اهدا کننده و دریافت کننده، ملاحظات مهمی در گزینش فرد اهدا کننده می باشند؛ با این وجود، پیوندهای ناسازگار از نظر ABO، بخشی از کبد یا پیوند اعضای اهدائی تقلیل یافته<sup>۱</sup> را می توان در وضعیت های فوری یا هنگامی که تعداد افراد اهدا کننده در دسترس، به نحو چشم گیری اندک باشد، انجام داد. تعیین نوع بافت از نظر جور بودن HLA لازم نمی باشد، و وجود آنتی بادی های سیتو توکسیک پیش ساخته

1- reduced-donor-organ transplant

2- University of Wisconsin Solution

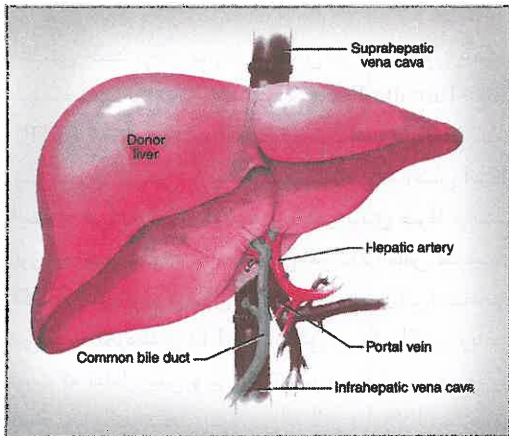
دچار اختلال عملکرد نشده باشند که بتوانند صرفاً براساس ملاکهای فوریته بودن وضعیت وارد رقابت برای اعضای پیوندی شوند و از آنجا که زمان انتظار طولانی برای پیوند از جسد باعث رشد تومور می‌شود، به طوری که از محدوده قابل قبول برای پیوند فراتر می‌رود، چنین بیمارانی را باید مستحق نمرات خارج برنامه‌ای در MELD دانست (جدول ۳-۳۶۸). سایر استثنای MELD مختص بیماری عبارتند از: افزایش فشارخون پورتی ریوی، سندرم کبدی ریوی، پلی‌نورپاتی آمیلوئید خانوادگی، هیپراگزالوری اولیه (لوزم) پیوند کبد - کلیه، بیماری فیبروز کیستیک کبد، و موارد منتخب کلاتریوکارسینوم هیالر.

### پیوند عضو فرد زنده

گاهی، به ویژه در پیوند کبد کودکان، می‌توان عضو جسد را بین دو نفر دریافت‌کننده (یک بزرگسال و یک کودک) تقسیم نمود. یک روش عملی‌تر دیگر، پیوند لوب راست کبد از یک فرد بزرگسال به یک گیرنده بزرگسال است که مقبولیت عام آن رو به افزایش است. پیوند لوب چپ از دهنده زنده (سگمان جانبی چپ) که در اوایل دهه ۱۹۹۰ برای حل مسأله کمبود شدید اعضای پیوندی برای کودکان خردسال معرفی شد، امروزه تقریباً یک سوم از تمامی جراحی‌های پیوند کبد را در کودکان تشکیل می‌دهد. با توجه به کمبود اعضای پیوندی از جسد، پیوند از دهنده زنده با استفاده از لوب راست (که اندازه بزرگتری دارد) با اقبال روزافزونی در بزرگسالان مواجه شده است. با این وجود به نظر نمی‌رسد، پیوند کبد از فرد زنده بتواند مشکل کمبود اعضای پیوندی را کم کند؛ ۲۴۶ عدد از این جراحی‌ها در سال ۲۰۱۲ انجام گرفتند، که فقط حدود ۴٪ از تمامی عمل‌های پیوند کبد در آمریکا را تشکیل می‌دهند. پیوند از کبد فرد زنده می‌تواند زمان انتظار و زمان ایسکمی سرد را کم کند؛ به جای عمل در شرایط اورژانسی، به صورت اختیاری (elective) انجام می‌گیرد؛ و ممکن است برای گیرندگانی که قادر به تحمل دوره انتظار برای عضو جسد نیستند، نجات‌بخش باشد. البته روی دیگر سکه، خطری است که برای فرد دهنده سالم ایجاد می‌شود (به طور متوسط، ۱۰ هفته از کارافتادگی طبی؛ عوارض صفراوی در قریب به ۵٪ موارد؛ عوارض پس از عمل نظیر عفونت زخم،

اما راهبردهای سهمیه‌بندی که سعی دارند تعادلی بین مؤلفه فوریت زیاد در برابر بهترین فرجام، برای توزیع عادلانه تر اعضای جسد برقرار سازند همچنان در حال تحول هستند. سهمیه‌بندی براساس نمره‌بندی Child-Tarcotte-Pugh (CTP) که از پنج متغیر بالینی (مرحله انسفالوپاتی، آسیت، بیلی‌روبین، آلبومین، و زمان پروترومبین) و زمان انتظار استفاده می‌کند، جای خود را به سهمیه‌بندی صرفاً براساس فوریت وضع بیمار، داده است. این نمرات براساس نمره‌بندی MELD<sup>۱</sup> (الگوی بیماری کبدی مرحله‌ای پایانی) محاسبه می‌شوند. نمره‌بندی MELD مبتنی بر یک الگوی ریاضی است که شامل بیلی‌روبین، کراتینین، و زمان پروترومبین (برحسب واحد هنجار شده بین‌المللی یا INR) می‌باشد (جدول ۳-۳۶۸). نه زمان انتظار (بجز گره‌گشایی در مواقعی که دو گیرنده بالقوه پیوند از نمرات MELD یکسانی برخوردار باشند) و نه فرجام پس از پیوند، هیچ یک در محاسبه منظور نمی‌شوند، با این حال نشان داده‌اند که نمره‌بندی MELD مرگ و میر در افراد در انتظار و زمان انتظار قبل از پیوند را کاهش می‌دهد و بهترین پیشگو برای مرگ و میر پیش از پیوند می‌باشد، و این به نفع دیدگاه مسلطی است که نیاز طبی را مهمترین مؤلفه در تصمیم‌گیری می‌داند و سلیقه‌های شخصی که در ذات نظام نمره‌بندی CTP است (وجود و درجه‌بندی آسیت و انسفالوپاتی کبدی) و نیز تفاوت بین زمان انتظار در نواحی مختلف کشور را، از محاسبه حذف می‌کند. داده‌های اخیر نشان می‌دهد که دریافت‌کنندگان پیوند با نمره MELD کمتر از ۱۵ مرگ و میر پس از پیوند بالاتری نسبت به بیماران با نمره مشابه که در لیست انتظار باقی می‌مانند، خواهند داشت. این مشاهدات منجر به تعدیل سیاست (شبکه متحد اشتراک اعضا) در اختصاص اعضای اهدایی به افراد با نمره MELD بیشتر از ۱۵ پیش از پیشنهاد و ارائه آن به افراد با نمره کمتر از ۱۵ شده است. به علاوه سدیم سرم که یکی دیگر از پیش‌گویی‌کننده‌های مهم بقا در کاندیداهای پیوند کبد می‌باشد را باید به هنگام اختصاص دادن کبد‌های اهدایی در نظر گرفت.

بیشترین اولویت (مرحله ۱) به بیمارانی اختصاص داده می‌شود که دچار نارسایی برق‌آسای کبدی یا عدم کارکرد اولیه گرافت می‌باشند. از آنجا که کاندیدهای پیوند کبد که مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولار هستند ممکن است تا آن حد



**شکل ۱-۳۶۸** آناستاموز در پیوند کبد در محل طبیعی (Orthotopic) آناستاموزها در توالی زیر انجام می‌شوند: (۱) وناکاوا سوبرا هپاتیک و اینفرهپاتیک، (۲) ورید پورت، (۳) شریان کبدی، و (۴) آناستاموز مجرای صفراوی مشترک

طریق بخیه کردن انتها به انتهای مجاری صفراوی مشترک اهداکننده و دریافت‌کننده به یکدیگر (شکل ۱-۳۶۸)، یا از طریق گلدوکوژونوستومی به یک حلقه Roux-en-Y - در صورتی که نتوان از مجرای صفراوی مشترک فرد دریافت‌کننده برای ترمیم استفاده نمود (مثلاً، در کلانژیت اسکروزدهنده) - انجام می‌شود. یک عمل تیپیک پیوند کبد ۸ ساعت به طول می‌انجامد، و محدوده آن از ۶ تا ۱۸ ساعت متغیر است. به علت خونریزی بیش از حد، حجم زیادی خون، فرآورده‌های خونی، و محلول‌های افزایش‌دهنده حجم ممکن است در خلال جراحی مورد نیاز قرار گیرند؛ البته نیاز به فرآورده‌های خونی با پیشرفت در تکنیکها و تجارب جراحی سقوط چشمگیری کرده است.

چنانچه در فوق ذکر شده است، سایر روش‌های جایگزین پیوند کبدار توتوپیک که در حال تکامل هستند، عبارت‌اند از: پیوند تکه‌ای از کبد، که در این روش، کبد اهداشده تقسیم شده، به دو دریافت‌کننده پیوند می‌شود؛ و روشهای اهدای کبد توسط افراد زنده، که قسمتی از لوب چپ کبد (برای کودکان)،

انسداد روده کوچک، فتق محل برش<sup>۱</sup> در ۹ تا ۱۹ درصد موارد؛ و حتی مرگ در ۰/۲ تا ۰/۴ درصد از موارد و نیز افزایش شیوع عوارض صفراوی (۱۵ تا ۳۲ درصد) و عروقی (۱۰٪) در فرد دریافت‌کننده پیوند. دهنده‌های بالقوه باید به صورت داوطلبانه و بدون اجبار تن به این کار بدهند و تیم پیوند باید وقت زیادی را به تشخیص کوچکترین عوامل روانی نامناسب یا اجبارکننده اختصاص دهد و علاوه بر آن باید به دقت، خطرات و فواید احتمالی عمل پیوند را برای هر دو فرد دهنده و گیرنده شرح دهند. افراد دهنده پیوند باید ۱۸ تا ۶۰ سال داشته باشند؛ گروه خونی آنها با گیرنده سازگار باشد؛ هیچ‌گونه مشکل طبی مزمن یا سابقه جراحی بزرگ شکمی نداشته باشند؛ قربانیت رتئیک یا عاطفی با گیرنده داشته باشند؛ و مجموعه خسته‌کننده‌ای از ارزیابی‌های بالینی، بیوشیمیایی، و سرولولژیک را پشت سر بگذارند تا احياناً بیماریهای طبی که موجب رد صلاحیت فرد می‌گردد مشخص گردند. دریافت‌کننده باید واجد ملاکهای UNOS برای پیوند کبد (همانند افراد گیرنده پیوند آلوگرافت از جسد) باشد. مجموعه‌ای از داده‌ها در مورد فرجام پیوند کبد از فرد زنده در دهنندگان و دریافت‌کنندگان بزرگسال در حال جمع‌آوری است (<http://www.ruh-a2all.org>).

### روش جراحی

بیرون آوردن کبد اصلی فرد دریافت‌کننده به لحاظ فنی دشوار است، به ویژه اگر افزایش فشار خون پورت همراه با گردش خون جانبی و واریس‌های گسترده مرتبط با آن وجود داشته باشند، و بسیار دشوار تر است اگر جوشگاه‌هایی در اثر اعمال جراحی شکمی قبلی وجود داشته باشند. ترکیب افزایش فشار خون پورت و اختلال انعقادی (افزایش زمان پروترومبین و ترومبوسیتوپنی) ممکن است به معنای لازم بودن مقدار زیادی فرآورده‌های خونی برای تزریق باشد. پس از شکافتن سیاهرگ پورت و سیاهرگ‌های اجوف تحتانی تحت‌کبدی و فوق‌کبدی، سرخرگ کبدی و مجرای صفراوی مشترک بریده می‌شوند. سپس کبد اصلی را درآورده و اندام اهدایی را وارد می‌کنند. در خلال مرحله بدون کبد، اختلال انعقادی، هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی و هیپوترمی دیده می‌شوند و باید توسط گروه متخصصین بیهوشی درمان شوند. آناستوموزهای اجوفی، سیاهرگ پورت، سرخرگ کبدی، و مجرای صفراوی به ترتیب و یکی پس از دیگری انجام می‌شوند، و آخرین آنها از

تأثیر گذاشتن بر سلول‌های سریع‌التقسیم موجود در مغز استخوان رخ می‌دهد، که این امر ممکن است مسئول کاهش فراوانی عفونت‌های سیستمیک پس از پیوند باشد. شایع‌ترین و مهم‌ترین عارضه جانبی سیکلوسپورین، سمیت کلیوی است. سیکلوسپورین باعث آسیب وابسته به دوز به لوله‌های کلیوی و اسپاسم رگی مستقیم سرخرگ کلیوی می‌شود. بنابراین، پیگیری کارکرد کلیوی در پایش درمان با سیکلوسپورین حائز اهمیت می‌باشد، و شاید حتی شاخصی قابل‌اعتمادتر از سطح خونی این دارو باشد. سمیت کلیوی برگشت‌پذیر است و می‌توان با کاهش دوز آن را کنترل نمود. سایر اثرات نامطلوب درمان با سیکلوسپورین عبارت‌اند از: افزایش فشارخون، هیپرکالمی، لرزش (ترمور)، هیرسو تیسم، عدم تحمل گلوکز، و هیپرپلازی لثه.

تاکرولیموس<sup>۱</sup> یک آنتی‌بیوتیک لاکتونی ماکرولیدی است که از قارچ زمینی زاینی استری‌تومیسس تسوکوبینسیس<sup>۲</sup> جدا می‌شود. مکانیسم اثر آن همانند سیکلوسپورین بوده اما ۱۰ تا ۱۰۰ بار قوی‌تر می‌باشد. ثابت شده است که تاکرولیموس، که در ابتدا به عنوان درمان "نجات بخش" برای بیمارانی که در ایشان به رغم استفاده از سیکلوسپورین رد پیوند دیده می‌شد به کار می‌رفت، با کاهش فراوانی رد حاد، رد مقاوم به درمان، و رد مزمن مرتبط می‌باشد. هر چند بقای بیمار و پیوند با مصرف این دو دارو یکسان می‌باشند، اما برتری تاکرولیموس در به حداقل رساندن حملات رد پیوند، کاهش نیاز به دوزهای بیشتری از گلوکوکورتیکوئیدها، و کاهش احتمال بروز عفونت باکتریال و سیتومگالوویروسی، درمان بیمارانی را که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند ساده‌تر کرده است. به علاوه، جذب خوراکی تاکرولیموس قابل‌پیش‌بینی‌تر از جذب خوراکی سیکلوسپورین می‌باشد، به ویژه در خلال اوایل دوره پس از عمل که درناژ با لوله T (T-tube drainage)، گردش روده‌ای - کبدی سیکلوسپورین را مختل می‌سازد. در نتیجه، در اکثر مراکز انجام پیوند، امروزه تاکرولیموس، جایگزین سیکلوسپورین برای سرکوب اولیه ایمنی شده است، و بسیاری از مراکز از همان بدو امر، بیشتر بر تجویز خوراکی تکیه می‌کنند تا بر تجویز وریدی. برای آن دسته از مراکز انجام پیوند که سیکلوسپورین را ترجیح می‌دهند، هم اکنون یک فرآورده میکروامولسیون جدید از این دارو که بهتر جذب می‌شود، موجود می‌باشد.

لوب چپ (برای کودکان یا بزرگسالان با جثه کوچک) یا لوب راست (برای بزرگسالان) از یک اهداکننده برای پیوند کبد جدا می‌شود. در روش جراحی برای بزرگسالان، به محض آن که لوب راست از بدن فرد اهداکننده خارج می‌شود، سیاهرگ کبدی راست عضو پیوندی به باقیمانده سیاهرگ کبدی راست فرد گیرنده دوخته می‌شود، و سپس سیاهرگ پورت و بعد سرخرگ کبدی عضو پیوندی به فرد گیرنده دوخته می‌شوند. سرانجام مجاری صفراوی به هم دوخته می‌شوند، در صورت امکان مجرای صفراوی عضو پیوندی مستقیماً به مجرای صفراوی فرد گیرنده دوخته می‌شود، در غیر این صورت آناستوموز Roux-en-Y انجام می‌گیرد. بجز چند مرکز محدود، پیوند هترو توپیک کبد، که بدون برداشتن کبد پذیرنده پیوند انجام می‌شود، با مقدار اندکی موفقیت و پذیرش همراه بوده است. چندین مرکز پیوند برای حمایت از بیماران شدیداً بدحال تا زمانی که عضو پیوندی مناسب برای آنها یافت شود، یک سیستم پرفیوژن خارج بدنی را مورد بررسی قرار داده‌اند که از هپاتوسیت‌هایی تشکیل شده که به یک سیستم فیبری توخالی متصل شده‌اند و به عنوان یک دستگاه کبد کمکی موقتی عمل می‌کنند، اما کارایی این سیستم هنوز ثابت نشده است. حوزه‌های پژوهشی که برای حل مشکل کمبود اعضای پیوندی در دست انجام‌اند، عبارت‌اند از: پیوند سلولهای کبدی، و پیوند سلولهای بیگانه با تغییر ژنتیکی اعضای مربوط به حیوانات دیگر (مثلاً خوک).

## سیر و درمان پس از عمل

### درمان بیمار کبدی

ظهور سیکلوسپورین به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی در سال ۱۹۸۰ کمک چشمگیری به بهبود بقای پس از پیوند کبد نمود. سیکلوسپورین (مهارگر کلسی نورین)، فعال شدن زودهنگام سلول‌های T را مهار می‌کند و برای آن دسته از کارکردهای سلول T که ناشی از واکنش سلول T با گیرنده آن بوده یا مسیر وابسته به کلسیم انتقال پیام، در آن‌ها دخالت دارد اختصاصی می‌باشد؛ در نتیجه، فعالیت سیکلوسپورین منجر به مهار فعال شدن ژن لنفوکین می‌گردد، که این امر فعالیت آنترلنوکین‌های ۲، ۳ و ۴، فاکتور نکروز تومور آلفا، و نیز سایر لنفوکین‌ها را دچار وقفه می‌سازد. سیکلوسپورین کارکردهای سلول B را نیز مهار می‌کند. این فرآیند بدون

آنتی‌متابولیت (مثل آزاتیوپرین یا اسید مایکوفنولیک، قسمت‌های بعدی) همگی با دوزهای کاهش یافته - رژیم‌های درمانی ارجحی برای درمان سرکوبگر ایمنی می‌باشند.

اسید مایکوفنولیک یک مهارگر متابولیسم پورین غیرنوکلئوزیدی از تخمیر چندین گونه پنی‌سیلیوم مشتق می‌شود به عنوان یک داروی سرکوبگر ایمنی به طور فزاینده‌ای در بیمارانی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. نشان داده شده که مایکوفنولات وقتی که با سایر داروهای سرکوبگر ایمنی استاندارد در جلوگیری از رد پیوند کلیه مورد استفاده قرار می‌گیرد، همچنین به طور وسیعی در پیوند کبد کاربرد داشته و بهتر از آزاتیوپرین عمل می‌کند. شایع‌ترین عوارض مایکوفنولات سرکوب مغز استخوان و شکایات گوارشی است.

در بیمارانی که پیش از پیوند دچار اختلال کارکرد کلیوی بوده یا بدتر شدن کارکرد کلیوی در حین عمل یا بلافاصله پس از عمل پیدا می‌کنند، درمان با تاکرولیموس یا سیکلوسپورین ممکن است عملی نباشد؛ در این شرایط، القا یا ادامه سرکوب ایمنی با گلبولین ضد سلول T (ATG)، تیموگلوبولین) یا آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی علیه سلول‌های T، یعنی OKT3، ممکن است مناسب باشد. درمان با این عوامل در معکوس کردن رد حاد در دوره پس از عمل، فوق‌العاده مؤثر بوده و درمان متعارف برای رد حادی که به دوزهای یکجای (bolus) متیل‌پردنیزولون پاسخ نمی‌دهد، می‌باشد. داده‌های موجود از استفاده از القای تیموگلوبولین به جای مهارکننده کلسی‌نورین و نفروتوکسیسیته همراه آن حمایت می‌کنند. انفوزیون داخل رگی تیموگلوبولین ممکن است با تب و لرز همراه باشد که با استفاده پیشگیرانه از تب‌برها و دوز پایین گلوکوکورتیکوئید تخفیف می‌یابد. انفوزیون‌های درون سیاهرگی OKT3 ممکن است عوارضی از قبیل تب، لرز، و اسهال به همراه داشته باشند و یا منجر به ادم ریوی شوند که می‌تواند کشنده باشد. از آنجا که OKT3 یک داروی سرکوبگر ایمنی قدرتمند است، احتمال بیشتری دارد که مصرف آن زمینه‌ساز عفونت فرصت‌طلب یا اختلالات لنفوپرولیفراتیو شود؛ بنابراین، و به دلیل موجود بودن داروهای سرکوبگر ایمنی دیگر، امروزه کمتر از OKT3 استفاده می‌شود. سیکلوسپورین (مهارکننده mTOR)، که یک مهارگر

هر چند تاکرولیموس قوی‌تر از سیکلوسپورین می‌باشد، اما همچنین سمی‌تر بوده و قطع مصرف آن به خاطر بروز رویدادهای نامطلوب، محتمل‌تر می‌باشد. سمیت تاکرولیموس همانند سمیت سیکلوسپورین است؛ سمیت کلیوی و سمیت عصبی متداول‌ترین اثرات نامطلوب می‌باشند، و سمیت عصبی (ترمور، تشنج، توهّم، سایکوز، اغما) در بیماران تحت درمان با تاکرولیموس محتمل‌تر و شدیدتر است. هر دوی این داروها می‌توانند باعث دیابت شیرین شوند، اما تاکرولیموس باعث بروز هیپوسوتیسم یا هیپرپلازی لنه نمی‌گردد. به خاطر وجود سمیت همپوشان بین سیکلوسپورین و تاکرولیموس، به ویژه سمیت کلیوی، و از آنجایی که تاکرولیموس پاکسازی (کلیرانس) سیکلوسپورین را کاهش می‌دهد، این دو دارو را نباید با هم مصرف نمود. از آنجایی که ۹۹ درصد از تاکرولیموس توسط کبد متابولیزه می‌شود، اختلال کارکرد کبدی پاکسازی آن را کاهش می‌دهد؛ در عدم کارکرد اولیه پیوند (هنگامی که آلوگرافت، به دلایل فنی یا به خاطر بروز آسیب ایسکمیک پیش از وارد نمودن آن، معیوب بوده و از بدو امر فاقد کارکرد طبیعی می‌باشد) لازم است دوز تاکرولیموس را، به ویژه در کودکان، به میزان چشمگیری کاهش دهیم. هم سیکلوسپورین و هم تاکرولیموس توسط سیستم سیتوکروم P450 IIIA متابولیزه می‌شوند، و از این رو داروهایی که سیتوکروم P450 را القا می‌کنند (مثلاً، فنی‌توئین، فنوباریتال، کاربامازپین، ریفامپین) سطوح در دسترس سیکلوسپورین و تاکرولیموس را کاهش می‌دهند؛ داروهایی که سیتوکروم P450 را مهار می‌کنند (مثلاً، اریتروماکسین، فلوکونازول، کتوکونازول، کلوتریمازول، اینتراکونازول، وراپامیل، دیلتیازم، دانازول، متوکلوپرامید، و ریتوناویر که مهارکننده پروتئاز HIV است و boceprevir و telaprevir که مهارکننده پروتئاز HCV است) سطوح خونی سیکلوسپورین و تاکرولیموس را افزایش می‌دهند. از طرف دیگر، معمولاً از اینتراکونازول برای افزایش دادن سطح تاکرولیموس استفاده می‌شود. به نظر می‌رسد که سیکلوسپورین و تاکرولیموس نیز، همانند آزاتیوپرین، با خطر بروز بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو (قسمت‌های بعدی را ببینید) مرتبط باشند، که ممکن است به دنبال درمان با سیکلوسپورین یا تاکرولیموس زودتر رخ دهند تا بعد از درمان با آزاتیوپرین. به علت اثرات جانبی این داروها، ترکیب‌های سیکلوسپورین یا تاکرولیموس با پردنیزون و یک

ایمنی را سرکوب نمود. با این حال باید توجه داشت که در بیمارانی که به دلیل بیماریهای خودایمن مانند سیروز اولیه صفراوی، هپاتیت خودایمن و کلاژنیت اسکروزان اولیه تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، احتمال کمتری از نظر حذف استروئیدها از رژیم درمانی وجود دارد.

### عوارض پس از عمل

عوارض پیوند کبد را می‌توان به گروه‌های کبدی و غیرکبدی تقسیم نمود (جدول‌های ۴-۳۶۸ و ۵-۳۶۸). به علاوه، هم عوارضی که بلافاصله پس از عمل رخ می‌دهند و هم عوارض دیررس دیده می‌شوند. بیمارانی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، همگی مدت‌های مدیدی دچار ناخوشی مزمن بوده‌اند و ممکن است دچار سوءتغذیه و لاغری مفرط باشند. تأثیر چنین ناخوشی مزمنی و نارسایی چندین دستگاه که به همراه نارسایی کبد دیده می‌شود، در دوره پس از عمل نیز همچنان نیازمند توجه می‌باشد. به خاطر از دست رفتن و جابجائی‌های گسترده مایعات که در خلال این عمل جراحی رخ می‌دهند، بیماران ممکن است در خلال دوره بلافاصله پس از عمل همچنان دچار اضافه بار مایعات باشند، که این امر بر ذخیره قلبی - عروقی فشار می‌آورد؛ این اثر ممکن است در حضور اختلال‌گذرای کارکرد کلیوی و نفوذپذیری مویرگ‌های ریوی تقویت شود. پایش مستمر کارکرد قلبی - عروقی و ریوی، انجام اقداماتی جهت حفظ تمامیت بخش درون‌رگی و جهت درمان اضافه‌بار حجم برون‌رگی، و توجه بسیار دقیق به منابع و محل‌های بالقوه عفونت، از اهمیت فوق‌العاده‌ای برخوردارند. ناپایداری قلبی - عروقی همچنین ممکن است ناشی از عدم توازن الکترولیتی باشد که ممکن است به همراه خون‌رسانی مجدد کبد اهدائی و نیز، برگشت مقاومت عروق سیستمیک پس از پیوند رخ دهد. کارکرد ریوی ممکن است از طریق فلج نیمه راست دیافراگم که با آسیب عصب فرنیک مرتبط است، بیش از پیش دچار اختلال شود. حالت هیپردینامیک همراه با افزایش برون‌ده قلبی که مشخصه مبتلایان به نارسایی کبد می‌باشد، پس از پیوند موفقیت‌آمیز کبد به سرعت به حالت طبیعی برمی‌گردد.

از دیگر مسایل فوری درمانی، اختلال کارکرد کلیوی می‌باشد؛ ازوتمی پیش‌کلیوی، آسیب حاد کلیوی مرتبط با کاهش خون‌رسانی (نکروز حادلوله‌ای)، و سمیت کلیوی ناشی

رویدادهای دیررس در فعال شدن سلول T می‌باشد، برای استفاده در پیوند کلیه تأیید شده است ولی به دلیل ارتباط با افزایش شیوع ترومبوز شریان کبدی در ماه اول پس از پیوند کبد، در بیمارانی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند استفاده نمی‌شود. در بیمارانی که دچار نفروتوکسیسیته مهارگرهای کلسی‌نورین شده‌اند، جایگزینی سیرولیموس نشان داده شده که در پیشگیری از رد پیوند و نیز بهبود عملکرد کلیه مؤثر می‌باشد. سیرولیموس به دلیل اثرات ضدتکثری شدید، به عنوان یک داروی مهارگر ایمنی مفید در بیماران با سابقه قبلی یا فعلی بدخیمی مانند HCC پیشنهاد شده است. عوارض آن شامل هائیرلیپیدمی، ادم محیطی، زخم‌های دهانی و پنومونیت بینایی می‌باشد. اورولیموس<sup>۱</sup>، که مشتق هیدروکسی اتیل سیرولیموس است، در ترکیب با تاکرولیموس با دوز کم، به صورت موفقیت‌آمیز در مقابل رد پیوند حاد محافظت می‌کند. بدین ترتیب موجب اختلالات کلیوی کمتری نسبت به دوز استاندارد تاکرولیموس می‌شود. اورولیموس و سیرولیموس عوارض جانبی مشترکی دارند بنابراین، هیچ یک به صورت روتین در دریافت کنندگان کبد آلوگرافت توصیه نمی‌شوند.

مهم‌ترین اصل سرکوب ایمنی آن است که یک رویکرد مطلوب به توازن میان سرکوب ایمنی و کفایت ایمنی دست می‌یابد. در مجموع، در صورتی که سرکوب کافی ایمنی انجام شود، رد حاد آلوگرافت کبدی تقریباً همیشه برگشت‌پذیر است. از طرفی، مواردی از رد حاد که به خوبی درمان نشده‌اند در معرض تبدیل به رد مزمن قرار دارند که می‌تواند بقای پیوند را با تهدید مواجه کند. از طرف دیگر، اگر مقدار تجمعی درمان سرکوب‌گر ایمنی بیش از حد زیاد باشد، بیمار ممکن است دچار عفونتهای فرصت‌طلب شود. در هپاتیت C، تجویز گلوکوکورتیکوئیدها یا OKT3 به طور ضربانی، می‌تواند هپاتیت آلوگرافت راجعه را تسریع کند. یک مشکل دیگر، دشواری افتراق بافت‌شناختی رد حاد از هپاتیت C راجعه است. بنابراین، داروهای سرکوب‌گر ایمنی باید به طور عاقلانه مورد استفاده قرار گیرند و توجه خاصی به عواقب عفونی این درمان و تشخیص قطعی رد حاد مبذول شود. به همین دلیل، تلاشهایی برای به حداقل رساندن استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها (که اساس رژیمهای سرکوب‌کننده ایمنی را تشکیل می‌دهند) شده است و در بعضی موارد می‌توان بدون استفاده از این داروها سیستم

جدول ۴-۳۶۸ عوارض غیرکبدی پیوند کبد	
افزایش بار مایعات	ناپایداری قلبی - عروقی
آریتمی‌ها	نارسایی احتقانی قلب
نارسایی احتقانی قلب	کاردیومیوپاتی
پنومونی	اختلال کارکرد ریوی
نفوذپذیری مویرگ‌های ریوی	
افزایش بار مایعات	
ازوتمی پیش کلیوی	اختلال کارکرد کلیوی
آسیب ناشی از کاهش خونسازی (نکروز حاد لوله‌های کلیوی)	
سمیت کلیوی دارویی	
کاهش جریان خون کلیوی ثانویه به افزایش فشار داخل شکمی	
کم‌خونی ثانویه به خونریزی گوارشی و/یا خونریزی داخل شکمی	اختلال خونی
کم‌خونی همولیتیک، کم‌خونی آپلاستیک	
ترومبوسیتوبنی	
باکتریال: زودرس، عفونت‌های شایع پس از عمل	عفونت
قارچی/انگلی: دیررس، عفونت‌های فرصت طلب	
ویروسی: دیررس، عفونت‌های فرصت طلب، هیپاتیت عودکننده	
تشنج	عصبی روانی
انسفالوپاتی متابولیک	
افسردگی	
دشواری در انطباق روانی - اجتماعی	
عفونت‌ها	بیماری‌های فرد اهداکننده
بدخیمی‌ها	
لنفوم سلول B (بیماری‌های لنفوویرولیفراتیو بعد از پیوند)	بدخیمی‌ها
نئوپلاسم‌های جدید به خصوص کارسینوم سلول سنگفرشی پوست	

فوقانی یا در اثر کم‌خونی همولیتیک گذرا (که ممکن است خودایمن باشد، به ویژه هنگامی که کبد‌های دارای گروه خونی O به افراد دریافت‌کننده دارای گروه خونی A یا B پیوند زده می‌شوند) کم‌خونی پدیدار شود. این کم‌خونی همولیتیک خودایمن با میانجی‌گری لنفوسیت‌های درون‌کبدی فرد دهنده ایجاد می‌شود که آنتی‌ژن‌های A یا B روی اریتروسیت‌های فرد دریافت‌کننده را شناسایی می‌نمایند. این فرآیند، که ماهیتاً گذراست، به محض پُر شدن مجدد کبد اهدائی از لنفوسیت‌های مشتق از مغزاستخوان فرد دریافت‌کننده فروکش می‌کند؛ همولیز را می‌توان از طریق تزریق گویچه‌های خونی قرمز دارای گروه خونی O و/یا از طریق تجویز دوزهای بالایی از گلوکوکورتیکوئیدها درمان

از آنتی‌بیوتیک‌ها، تاکرولیموس، یا سیکلوسپورین غالباً در دوره پس از عمل دیده می‌شوند و گاه انجام دیالیز را ضروری می‌سازند. سیکلوسپورین، تاکرولیموس یا OKT3 می‌توانند با سندرم همولیتیک اورمیک همراه باشند. گهگاه، خونریزی درون صفاقی پس از عمل ممکن است به قدری زیاد باشد که فشار درون شکمی را افزایش دهد، که این امر به نوبه خود ممکن است جریان خون کلیوی را کاهش دهد. این اثر هنگامی که از طریق انجام لاپاروتومی تجسسی به منظور شناسایی و لیگاتور کردن محل خونریزی و بیرون آوردن لخته درون صفاقی، اتساع شکمی برطرف می‌شود، به سرعت برگشت‌پذیر می‌باشد. همچنین ممکن است در اثر خونریزی گوارشی حاد

## عوارض کبدی پیوند کبد

جدول ۵-۳۶۸

اختلال کارکرد کبدی که پس از اعمال جراحی بزرگ، شایع است.

پیش کبدی	افزایش بار رنگدانه همولیز
داخل کبدی	تجمعات خون (همانوم، تجمعات داخل شکمی)
زودرس	داروهای با سمیت کبدی و داروهای بیهوشی کاهش خون‌رسانی کبد (افت فشارخون، شوک، سپسیس)
دیررس	کلسنز خوش خیم پس از عمل هیپانیت مرتبط با انتقال خون حملات تشدید بیماری اولیه کبد
پس کبدی	انسداد صفراوی کاهش پاکسازی کلوی بیلی روبین کنژوگه (اختلال کارکرد کلوی)

اختلال کارکرد کبدی که منحصر به پیوند کبدی باشد.

عدم کارکرد اولیه پیوند	انسداد ورید پورت
آسیب‌رگی	ترومبوز شریان کبدی نشت از محل آناستوموز یا خونریزی داخل شکمی
اختلال مجاری صفراوی	تنگی، انسداد، نشت
رد پیوند	
بیماری اولیه کبدی عودکننده	

انسفالوپاتی متابولیک، افسردگی، و دشواری در انطباق روانی - اجتماعی. به ندرت، بیماری‌هایی توسط آلوگرافت از فرد اهداکننده به فرد گیرنده پیوند انتقال می‌یابند. علاوه بر عفونت‌های ویروسی و باکتریال، بدخیمی‌هایی از منشأ فرد اهداکننده دیده شده‌اند. بدخیمی‌های لنفوپرولیفراتیو بعد از پیوند، به ویژه لنفوم سلول B، از عوارض شناخته‌شده مرتبط با داروهای سرکوبگر ایمنی مانند آزانوپرین، تاکرولیموس و سیکلوسپورین می‌باشند (قسمت‌های فوق را ببینید). ثابت شده است که ویروس اپشتین - بار نقشی کمی در بروز برخی از این تومورها ایفا می‌کند، که ممکن است هنگامی که درمان سرکوبگر ایمنی کاهش داده می‌شود، پُسر وی نمایند. شیوع نئوپلاسم‌های جدید و به خصوص کارسینوم‌های سلول

نمود. ترومبوسیتوپنی گذرا نیز به طور شایع دیده می‌شود. کم‌خونی آپلاستیک، که رویداد دیر هنگامی است، نادر بوده اما در تقریباً ۳۰ درصد از بیمارانی که جهت درمان هیپاتیت حاد شدید با علت ناشناخته، تحت پیوند کبد قرار گرفته‌اند، گزارش شده است.

عفونت‌های باکتریال، قارچی، یا ویروسی شایع بوده و ممکن است پس از عمل مهلک باشند. در اوایل دوره پس از جراحی پیوند، عفونت‌های شایع پس از عمل - پنومونی، عفونت‌های زخم، تجمع‌های عفونی شده درون شکمی، عفونت‌های مجاری ادراری، عفونت‌های مسیر درون سیاهرگی - نسبت به عفونت‌های فرصت طلب غلبه دارند، این عفونت‌ها ممکن است درخت صفراوی و کبد را نیز درگیر نمایند. با گذشت یک ماه پس از عمل، عوارض سرکوب‌ایمنی آشکار می‌شود، و عفونت‌های فرصت طلب - سیتومگالوویروس، ویروس‌های هرپس، عفونت‌های قارچی (آسپرژیلوس، کاندیدا، بیماری کریبتوکوکی)، عفونت‌های میکوباکتریال، عفونت‌های انگلی (پنوموسیستیس، توکسوپلازما)، عفونت‌های باکتریال (نوکاردیا، لژیونلا، و لیستریا) - غلبه می‌یابند. به ندرت، عفونت‌های زودهنگام، مواردی هستند که به همراه کبد اهدایی منتقل می‌شوند، خواه عفونت‌های موجود در فرد اهداکننده و خواه عفونت‌هایی که در طی آماده‌سازی عضو، کسب می‌شوند. عفونت‌های جدید هیپاتیت ویروسی که از اندام اهدائی یا از فرآورده‌های خونی تزریق شده، (که امروزه تقریباً موردی از آن دیده نمی‌شود) کسب می‌شوند، پس از گذشت دوره نهفتگی تیپیک این عوامل (خیلی بعد از ماه نخست) دیده می‌شوند. واضح است که عفونت‌های پدیدار شده در یک میزبان دچار سرکوب ایمنی، نیاز به تشخیص زودهنگام و درمان فوری دارند؛ آنتی‌بیوتیک درمانی پیشگیرانه به طور معمول در دوره زمانی بلافاصله پس از عمل تجویز می‌شود. استفاده از سولفامتوکسازول به همراه تری متوپریم، میزان بروز پنومونی پنوموسیستیس کاربنتی پس از عمل را کاهش می‌دهد. درمان ضد ویروسی پیشگیرانه علیه CMV با گانسیکلوویر باید در بیماران پرخطر (مثلاً، زمانی که اندامی از فرد دهنده با سرم مثبت از نظر CMV به فرد گیرنده با سرم منفی از نظر CMV پیوند زده می‌شود) انجام شود.

عوارض عصبی - روانی عبارت‌اند از: تشنج (که اغلب با سمیت سیکلوسپورین و تاکرولیموس مرتبط است)،

منابع پس‌کبدی (*posthepatic*) اختلال کارکرد کبدی عبارت‌اند از: انسداد صفراوی و کاهش پاکسازی کلیوی بیلی‌روبین کتوزگه. عوارض کبدی منحصر به پیوند کبد عبارت‌اند از: نارسایی اولیه پیوند در ارتباط با آسیب ایسکمیک به عضو مربوطه در خلال استحصال؛ آسیب رگی مرتبط با ترومبوز یا تنگ‌شدگی سیاهرگ پورت یا آناستوموزهای سرخرگ کبدی؛ شنت عروق آناستوموز شده، تنگ‌شدگی، انسداد، یا نشت مجرای صفراوی مشترک آناستوموز شده؛ عود اختلال اولیه کبدی (قسمت‌های بعدی را ببینید)، و رد پیوند.

### رد پیوند

علیرغم استفاده از داروهای سرکوبگر ایمنی، رد کبد پیوندشده هنوز هم در تعدادی از بیماران دیده می‌شود، امری که ۱ تا ۲ هفته پس از جراحی شروع می‌شود. نشانه‌های بالینی حاکی از رد پیوند عبارت‌اند از: تب، درد ربع فوقانی راست شکم، و کاهش رنگدانه و حجم صفرا. لکوسیتوز ممکن است دیده شود، اما قابل اعتمادترین شاخص‌ها عبارت‌اند از: افزایش سطح سرمی بیلی‌روبین و آمینوترانسفرازها. از آنجایی که این آزمون‌ها اختصاصی نیستند، افتراق میان رد پیوند و انسداد صفراوی، عدم کارکرد اولیه اندام پیوندی، آسیب رگی، هپاتیت ویروسی، عفونت سیتومگالوویروسی، سمیت کبدی دارویی، و بیماری اولیه راجعه ممکن است دشوار باشد. رؤیت درخت صفراوی از طریق رادیوگرافی و/یا نمونه برداری کبدی از راه پوست اغلب به تعیین تشخیص صحیح کمک می‌کنند. ویژگی‌های ریخت‌شناختی رد حاد عبارت‌اند از: ارتشاح سلولی مختلط پورتال، آسیب مجرای صفراوی، و/یا التهاب آندوتلیال ("آندوتلیالیت")؛ برخی از این یافته‌ها یادآور بیماری پیوند علیه میزبان، سیروز صفراوی اولیه، یا هپاتیت C راجعه آلوگرافت می‌باشند. به محض مشکوک شدن به رد پیوند، باید درمان با متیل‌پردنیزولون درون‌سیاهرگی در دوزهای یکجای مکرر انجام گیرد؛ اگر این کار از پیشرفت رد پیوند جلوگیری نکند، بسیاری از مراکز از تیموگلوبلین یا OKT3، استفاده می‌کنند. هنگام درمان رد حاد با تجویز پالس گلوکوکورتیکوئیدها یا OKT3 در بیماران دچار عفونت هپاتیت C (HCV) باید احتیاط نمود زیرا خطر شعله‌ور شدن هپاتیت C راجعه آلوگرافت، زیاد

ستگفرشی پوست پس از پیوند کبد افزایش می‌یابد. باید بیماران به طور معمول غربالگری شوند.

عوارض درازمدت پس از پیوند کبد که عمدتاً قابل انتساب به داروهای سرکوبگر ایمنی باشند شامل دیابت ملیتوس و اوستئوپروز (مرتبط با گلوکوکورتیکوئیدها و مهارکننده‌های کلسی‌نورین) و نیز هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی، و نارسایی مزمن کلیوی (مرتبط با سیکلوسپورین و تاکرولیموس) می‌باشند. پایش و درمان این اختلالات، یک بخش رو‌تین از مراقبت پس از پیوند است؛ در برخی موارد، آنها به تغییر رژیم داروهای سرکوبگر ایمنی پاسخ می‌دهند، در حالی که در بقیه اختلالات، نیازمند درمان اختصاصی هستند. اطلاعات به‌دست آمده از پایگاه داده بزرگ ایالات متحده نشان داد که شیوع نارسایی کلیوی در سال پنجم بعد از پیوند کبد، ۱۸٪ و در سال دهم ۲۵٪ می‌باشد. به‌صورت مشابهی، فراوانی بالای دیابت، افزایش فشارخون، هیپرلیپیدمی، چاقی و سندرم متابولیک بعد از پیوند، بیمار را مستعد بیماری قلبی عروقی می‌سازد؛ با این حال، شایع‌ترین علل مرگ و میر بعد از پیوند کبد را عوارض کبدی تشکیل می‌دهند. نارسایی کلیوی و بیماری قلبی عروقی سایر علل شایع مرگ و میر دیر رس بعد از پیوند کبد می‌باشند.

### عوارض کبدی

اختلال کارکرد کبدی پس از پیوند کبد مشابه عوارض کبدی مشاهده شده به دنبال جراحی بزرگ شکمی و کاردیوتوراسیک می‌باشد؛ با این وجود، به علاوه ممکن است عوارضی از قبیل نارسایی اولیه پیوند، آسیب رگی، کار نکردن یا انسداد آناستوموزهای صفراوی، و رد پیوند وجود داشته باشند. همانند جراحی غیرپیوندی، زردی پس از عمل ممکن است ناشی از منابع پیش‌کبدی، درون‌کبدی، و پس‌کبدی باشد. منابع پیش‌کبدی (*prehepatic*) عبارت‌اند از: بار عظیم رنگدانه هموگلوبین که ناشی از انتقال خون، همولیز، هماتوم‌ها، اکیموزها، و سایر تجمع‌های خونی می‌باشد. علل آسیب کبدی زودرس درون‌کبدی عبارت‌اند از: اثرات داروهای دارای سمیت کبدی و بیهوشی؛ آسیب ناشی از کاهش خون‌رسانی در ارتباط با کاهش فشارخون، سپسیس، و شوک؛ و کلتستاز خوش‌خیم پس از عمل. منابع درون‌کبدی دیررس آسیب کبدی عبارت‌اند از: بدتر شدن بیماری اولیه.

است.

صرف نظر از چگونگی توزیع، شدت بالای بیماری پیش از پیوند با کاهش بقای پس از پیوند مرتبط است. تمایز مهم دیگری از نظر بقا بین گروه‌های پرخطر و کم‌خطر بیماران قائل شده‌اند. برای بیمارانی که هیچ‌گونه عنوان "پرخطر"ی مناسب حالشان نمی‌باشد، میزان بقای ۱ ساله و ۵ ساله‌ای به ترتیب در حد ۸۵ و ۸۰ درصد به ثبت رسیده‌اند. برعکس، در میان بیمارانی که جزء گروه‌های پرخطر می‌باشند - یعنی سرطان، هپاتیت برق‌آسا، سن  $< ۶۵$  وجود نارسایی کلیوی همزمان، وابستگی تنفسی، ترومبوز سیاهرگ پورت، و وجود سابقه‌ای از داشتن یک شنت پورت - اجوفی یا اعمال جراحی متعدد ربع فوقانی راست شکم - آمار بقا در محدوده ۶۰ درصد پس از ۱ سال و ۳۵ درصد پس از ۵ سال قرار می‌گیرند. میزان بقای پس از انجام پیوند مجدد جهت درمان عدم کارکرد اولیه پیوند، تقریباً ۵۰ درصد است. علل نارسایی کبد پیوندی با گذشت زمان تغییر می‌کنند. نارسایی‌هایی که ظرف ۳ ماه نخست رخ می‌دهند عمده‌تاً ناشی از عوارض فنی، عفونت‌های پس از عمل، و خونریزی می‌باشند. موارد نارسایی پیوند که پس از ۳ ماه نخست رخ می‌دهند به احتمال بیشتر ناشی از عفونت، رد پیوند، یا بیماری راجعه (از قبیل بدخیمی یا هپاتیت ویروسی) می‌باشند.

### عود بیماری اولیه

خصوصیات هپاتیت خودایمن، کلانژیت اسکروزان اولیه، و سیروز صفراوی اولیه با آسیب مجاری صفراوی پس از پیوند یا رد پیوند، همپوشانی دارند. این که هپاتیت خودایمن و کلانژیت اسکروزان پس از پیوند کبد عود می‌کنند یا خیر، مورد اختلاف نظر است؛ داده‌هایی که به نفع هپاتیت خودایمن راجعه (در یک سوم بیماران در برخی مطالعات) می‌باشند متقاعدکننده‌تر از داده‌های مربوط به کلانژیت اسکروزان راجعه هستند. به همین ترتیب، گزارش‌هایی از سیروز صفراوی اولیه راجعه پس از پیوند کبد وجود داشته‌اند؛ با این وجود، ویژگی‌های بافت‌شناختی سیروز صفراوی اولیه و رد مزمن، تقریباً غیرقابل تمایز می‌باشند و در مبتلایان به سیروز صفراوی اولیه با همان فراوانی دیده می‌شوند که در بیمارانی که به خاطر سایر دلایل تحت پیوند قرار می‌گیرند. وجود ضایعه التهابی آشکار مجرای صفراوی، قویاً مطرح‌کننده عود سیروز صفراوی اولیه است؛ ولی حتی همین

رد مزمن پیامد نسبتاً نادری است که ممکن است به دنبال حملات مکرر رد حاد رخ دهد یا این که بدون ارتباط با حملات رد پیوند قبلی دیده شود. به لحاظ ریخت‌شناختی، رد مزمن با کلستاز پیش‌رونده، نکروز کانونی پارانشیمی، ارتشاح تک‌هسته‌ای، ضایعات عروقی (فیبروز انتیما، وجود سلول‌های کف‌آلود در لایه زیر انتیما، وجود نکروز فیبرینوئید)، و فیبروز مشخص می‌شود. این فرآیند ممکن است به صورت داکتوپنی نمایان شود (یعنی سندرم مجاری صفراوی ناپدیدشونده) که در بیمارانی که تحت پیوند کبد برای بیماری کبدی خودایمن قرار می‌گیرند، شایع‌تر است. قابلیت برگشت‌پذیری رد مزمن محدود است. در بیماران مبتلا به رد مزمن مقاوم به درمان، انجام پیوند مجدد نتایج امیدوارکننده‌ای به همراه داشته است.

### فرجام<sup>۱</sup>

#### بقا

میزان بقا برای بیمارانی که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند از سال ۱۹۸۳ تا امروز به‌گونه‌ای پکنواخت، بهبود یافته است. میزان بقای یک ساله از تقریباً ۷۰٪ در اوایل دهه ۱۹۸۰ به ۹۰-۸۵٪ در سالهای ۲۰۰۳ تاکنون افزایش یافته است. در حال حاضر، میزان بقای ۵ ساله، بیش از ۶۰٪ است. یک مشاهده مهم عبارت است از رابطه میان وضع بالینی پیش از پیوند و فرجام پیوند. اگر در زمان انجام پیوند کبد، سطح جبران بیمار هنوز بالا باشد (مثلاً، هنوز مشغول کار بوده یا تنها به طور نسبی دچار ناتوانی و از کارافتادگی شده)، وجود میزان بقای ۱ ساله‌ای به میزان بیش از ۸۵ درصد امری شایع است. در کسانی که سطح عدم جبران آنها، انجام مراقبت‌های درون بیمارستانی مستمر را در دوره پیش از پیوند ایجاب می‌کند، میزان بقای ۱ ساله حدوداً ۷۰ درصد است، در حالی که در بیمارانی که دچار چنان عدم جبرانی هستند که نیاز به حمایت‌های حیاتی در یک واحد مراقبت‌های ویژه دارند، میزان بقای ۱ ساله تقریباً ۵۰ درصد است. از زمان انطباق سیستم MELD برای توزیع عضو آلوگرافت توسط UNOS در سال ۲۰۰۲، مشاهده شد میزان بقای پس از پیوند در بیماران با امتیاز MELD بالای ۲۵، کمتر است و این بیماران، در گروه بیماری شدت بالا قرار گرفتند. بنابراین،

فیروزه‌دهنده<sup>۱</sup> بود، که یک آسیب کبدی سریعاً پیش‌رونده همراه با هیپر بیلی‌روبینمی چشمگیر، طولانی شدن چشمگیر زمان پروترومبین (که هیچ کدام تناسبی با افزایش نسبتاً مختصر فعالیت آمینوترانسفرازی ندارند)، و نارسایی کبدی سریعاً پیش‌رونده بود. تصور می‌شد این ضایعه عبارت است از "خفه شدن" هپاتوسیت‌ها توسط تراکم بسیار بالایی از پروتئین‌های HBV. عوارضی از قبیل سپسیس و پانکراتیت نیز پیش از معرفی درمان ضد ویروسی با فراوانی بیشتری در بیمارانی که به خاطر هپاتیت B تحت پیوند کبد قرار می‌گرفتند مشاهده می‌شد. معرفی پروفیلاکسی درازمدت با HBIg، نتیجه پیوند کبد را برای هپاتیت B مزمن دگرگون ساخته است. ثابت نشده است که واکسیناسیون پیش از عمل علیه هپاتیت B، اینترفرون درمانی پیش از عمل یا پس از عمل، یا پیشگیری کوتاه‌مدت (کمتر یا برابر با ۲ ماه) با HBIg هیچ کدام مؤثر باشند، اما یک آنالیز گذشته‌نگر داده‌های به دست آمده از صدها بیمار اروپایی که به مدت ۳ سال پس از پیوند پیگیری شده بودند، نشان داده است که پیشگیری درازمدت ( $\leq 6$  ماه) با HBIg، با کاهش خطر بروز عفونت مجدد HBV از تقریباً ۷۵ درصد به ۳۵ درصد، و کاهش مرگ‌ومیر از حدوداً ۵۰ درصد به ۲۰ درصد مرتبط می‌باشد.

در نتیجه استفاده درازمدت از HBIg برای هپاتیت B مزمن، پس از پیوند کبد، بطور مشابهی، نتایج در ایالات متحده بهبود یافته است و میزان بقای ۱ ساله بین ۷۵ تا ۹۰ درصد بدست آمده است. امروزه با انجام پیشگیری به وسیله HBIg، نتایج پیوند کبد برای بیماران مبتلا به هپاتیت B مزمن، از موارد بیماری مزمن کبد غیر مرتبط با هپاتیت B مزمن غیر قابل تمایز گردیده است؛ اساساً نگرانی پزشکان درباره انجام پیوند کبد برای هپاتیت B مزمن از بین رفته است. پیشگیری ایمونولوژیک غیرفعال با HBIg در خلال مرحله بدون کبد جراحی شروع می‌شود، طی ۶ روز نخست پس از عمل روزانه تکرار می‌شود، سپس با انفوزیون‌هایی ادامه می‌یابد که یا در فواصل زمانی منظم ۴ تا ۶ هفته‌ای یا، به نحو دیگر، هنگامی که سطح آنتی - HBs به زیر آستانه ۱۰۰ mIU/mL سقوط کند، داده می‌شوند. رویکرد فعلی در اکثر مراکز این است که تجویز HBIg را تا پایان عمر ادامه دهند، که تقریباً سالی ۲۰ هزار دلار هزینه دربر دارد؛ برخی مراکز در حال ارزیابی رژیم‌هایی هستند که میزان دفعات

ضایعه ممکن است در رد حد دیده شود. اختلالات ارثی از قبیل بیماری ویلسون و کمبود  $\alpha 1$ -آنتی‌تریپسین پس از پیوند کبد عود نکرده‌اند؛ با این وجود، عود اختلال متابولیسم آهن در برخی از مبتلایان به هموکروماتوز مشاهده شده است. ترومبوز سیاهرگ کبدی (سندرم بود - کیاری) ممکن است عود کند؛ این عود را می‌توان از طریق درمان اختلالات میلوپرولیفراتیو زمینه‌ای و از طریق درمان ضد انعقادی به حداقل رساند. کلانژیوکارسینوم تقریباً بلا استثنا عود می‌کند؛ بنابراین، امروزه تعداد اندکی از مراکز، چنین بیمارانی را پیوند می‌کنند. با این وجود، گروه بسیار انتخاب‌شده‌ای از بیماران با کلانژیوکارسینوم مرحله I یا II که توسط جراحی اثبات شده است، در صورتی که تحت پیوند کبد همراه با ترکیب شیمی‌درمانی و نوآدجوانت قرار گیرند ممکن است فرجام بسیار خوبی داشته باشند. در بیماران دچار کارسینوم سلول کبدی داخل کبدی که واجد معیارهای پیوند هستند، میزان بقای یک و پنج ساله، مشابه بیمارانی است که به دلایلی غیر از بیماری بدخیم تحت پیوند قرار می‌گیرند. دست آخر این که، اختلالات متابولیکی مانند هپاتیت چرب غیر الکلی به طور شایع عود می‌کند؛ به خصوص اگر عامل متابولیک زمینه‌ای مستعدکننده، تغییر نکند. سندرم متابولیک پس از پیوند کبد به طور شایعی در اثر کبد چرب غیر الکلی راجعه، داروهای سرکوبگر ایمنی و/یا در بیماران مبتلا به هپاتیت C به علت تأثیر عفونت HCV بر مقاومت نسبت به انسولین، دیابت و کبد چرب، رخ می‌دهد.

هپاتیت A می‌تواند پس از انجام پیوند جهت درمان هپاتیت A برق‌آسا عود نماید، اما چنین عفونت مجدد حادی هیچ‌گونه پیامد بالینی وخیمی ندارد. در هپاتیت B برق‌آسا، عود امری عادی نمی‌باشد؛ با این وجود، در غیاب هرگونه اقدام پیشگیرانه، هپاتیت B معمولاً پس از انجام پیوند جهت درمان هپاتیت B مزمن مرحله پایانی، عود می‌کند. پیش از معرفی درمان‌های ضد ویروسی پروفیلاکتیک، با درمان کافی سرکوبگر ایمنی جهت جلوگیری از رد آلوگرافت، سطح ویرمی هپاتیت B - صرف‌نظر از مقادیر پیش از پیوند - افزایش چشمگیری پیدا می‌کرد. روی هم‌رفته میزان بقای بیمار و عضو پیوندی پایین بود و برخی از بیماران پس از پیوند دچار بروز مجدد و سریع آسیب شدید - هپاتیت مزمن شدید یا حتی هپاتیت برق‌آسا - می‌شدند. مسأله دیگری که پیش از معرفی رژیم‌های ضد ویروسی وجود داشت، هپاتیت کلسازی

ویروسی می‌تواند جهت جلوگیری از عود عفونت HBV آلوگرافت، کافی باشد، بدون استفاده از HBIg یا استفاده از HBIg برای مدت محدود رویکردهای پیشگیرانه ضد ویروسی که برای گیرندگان پیوند کبد به علت هپاتیت مزمن B اجرا می‌شوند، برای بیماران غیرمبتلا به هپاتیت B که عضو پیوندی را از اهداکننده دارای آنتی HBC دریافت می‌کنند نیز استفاده می‌شوند. بیماران که به علت هپاتیت مزمن B به علاوه D، تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، کمتر از بیماران که فقط به دلیل هپاتیت B پیوند می‌گیرند، دچار عود آسیب کبدی می‌گردند؛ با این حال، برای چنین هم‌ابتلائی هم باید همان درمان پیشگیرانه استاندارد بعد از پیوند را نظیر هپاتیت B به کار برد.

شایعترین اندیکاسیون برای پیوند کبد، بیماری کبدی مرحله پایانی ناشی از هپاتیت C مزمن است که بالغ بر ۴۰٪ از تمام موارد پیوند کبد را به خود اختصاص می‌دهد. عود ویروس هپاتیت C (HCV) را پس از پیوند کبد می‌توان در تقریباً همه بیماران به اثبات رساند. اما پیامدهای بالینی هپاتیت C راجعه طی ۵ سال نخست پس از پیوند محدود می‌باشند. علیرغم خوش‌خیمی نسبی هپاتیت C عودکننده در سال‌های آغازین پس از پیوند کبد، و قابل چشم‌پوشی بودن تأثیرات آن بر میزان بقای بیمار طی این سال‌ها، بررسی‌های بافت‌شناختی ثابت کرده‌است که در طول پنج سال در بیش از نیمی از تمام بیماران، هپاتیت مزمن متوسط تا شدید و در تقریباً ۲۰٪ از بیماران، سیروز وجود دارد. به علاوه، پیشرفت به سوی سیروز آلوگرافت، شایع‌تر است و در دو سوم بیماران ظرف ۵ سال، پس از آن که هپاتیت متوسط در بیوپسی یکساله مشاهده گردید، رخ می‌دهد. بنابراین جای تعجب نیست که در بیماران که به دلیل هپاتیت C تحت پیوند قرار می‌گیرند، بقای آلوگرافت و بیمار به طور قابل ملاحظه‌ای بین ۵ تا ۱۰ سال پس از پیوند کاهش پیدا می‌کند.

در درصدی از بیماران، حتی طی اوایل دوره پس از پیوند، هپاتیت C عودکننده ممکن است آنچنان از نظر بیوشیمیایی و بافت‌شناختی شدید باشد که درمان ضدویروسی برای آن شایسته باشد. درمان با اینترفرون طولانی‌اثر، آسیب کبدی مرتبط با HCV را سرکوب می‌کند، اما به‌ندرت به نتایج پابرجا منجر می‌شود. پاسخ‌های ویرولوژیک پایدار، یک استثنا هستند و کاهش تحمل بیمار، معمولاً موجب محدود کردن مقدار دارو می‌شود. به نظر نمی‌رسد درمان ضدویروسی

تجویز را کمتر می‌کنند و یا تبدیل به تزریق عضلانی با گذشت مدتی از عمل پیوند می‌کنند و یا در بیماران با خطر کمتر با درمان ضد ویروسی نگره‌دارنده (قسمت‌های بعد را ببینید) به تنهایی ادامه می‌دهند. اما هنوز، گاه در این موارد، عفونت HBV بازمی‌گردد.

یک پیشرفت دیگر در فرجام پیوند کبد برای مبتلایان به هپاتیت B مزمن که تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، عبارت است از به‌کارگیری داروهای ضد ویروسی از قبیل لامی‌وودین، آدفوویر، انتکاویر و تنوفویر دی‌زوپروکسیل فومارات (فصل ۳۶۲). هنگامی که این داروها به بیماران مبتلا به بیماری کبدی جبران‌نشده تجویز می‌شوند، درصدی از آنها به قدری خوب می‌شوند که می‌توان پیوند فوری کبد را به تعویق انداخت. به علاوه چنانچه درمان ضد ویروسی پیش از پیوند تجویز شود، می‌تواند در پیشگیری از عود عفونت HBV مؤثر باشد، می‌تواند در درمان بازگشت هپاتیت B بعد از پیوند مؤثر باشد (ازجمله در بیماران که به رغم پروفیلاکسی با HBIg دچار هپاتیت می‌شوند)، و سیر هپاتیت کلساتیک فیبروزان کشنده را تغییر دهد. کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌است که درمان ضدویروسی با لامی‌وودین، سطح تکثیر HBV را بطور چشمگیری کاهش می‌دهد و گاهی حتی به پاکسازی HBsAg منجر می‌شود؛ این دارو سطح ALT را کاهش داده، ویژگی‌های بافت‌شناختی نکروز و التهاب را بهبود می‌بخشد. مصرف درازمدت لامی‌وودین، بی‌خطر و مؤثر است، اما پس از چندین ماه، درصدی از بیماران به علت پدیدارشدن جهش‌های "YMDD" (تیروزین - متیونین - آسپارتات - آسپارتات) در ژن پلیمراز HBV، نسبت به این دارو مقاوم می‌شوند (فصل ۳۶۲). در تقریباً نیمی از این بیماران مقاوم به درمان، وخامت کارکرد کبدی ممکن است روی دهد. خوشبختانه، آدفوویر یا تنوفویر دی‌زوپروکسیل فومارات نیز قابل دسترس است و می‌تواند برای درمان انواع YMDD مرتبط به لامی‌وودین استفاده شود، و در این موارد می‌تواند جان بیماران که دچار عدم جبران کبدی بعد از شکاف لامی‌وودین می‌شوند را نجات دهد. اخیراً، اکثر مراکز پیوند کبد، HBIg را با لامی‌وودین، آدفوویر، انتکاویر یا تنوفویر دی‌زوپروکسیل فومارات ترکیب می‌کنند. در بیماران کم‌خطر بدون وجود ویرمی هپاتیت B قابل تشخیص در زمان پیوند، تعدادی از کارآزمایی‌های بالینی پیشنهاد کردند که پروفیلاکسی ضد

عفونت HCV قبل و بعد از پیوند خواهد داشت. این رویکردهای درمانی (۱) موجب پاکسازی ویروسی در بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به سیروز جبران نشده شده و مانع عود عفونت آلوگرافت می‌شوند و احتمالاً حتی باعث بهبودی وضعیت بالینی این بیماران می‌شوند و نیاز به تعویض کبد را به تأخیر انداخته یا مرتفع می‌سازد و (۲) به علت بهبود تأثیر داروهای ضد ویروسی و قابلیت تحمل آنها، موجب رسیدن به پاسخ‌های ویرولوژیک حفظ شده در تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به عفونت HCV می‌شوند.

تعداد اندکی از بیماران دریافت‌کننده‌ی آلوگرافت به علت بروز آسیب کبدی زودرس مرتبط با HCV از پای درمی‌آیند و سندرمی مشابه هپاتیت کلتستازی فیروزدهنده (مطالب قبلی را ببینید)، به ندرت مشاهده می‌شود. به علت اینکه بیماران با حملات بیشتر رد پیوند، درمان سرکوبگر ایمنی بیشتری دریافت می‌کنند و درمان سرکوبگر ایمنی، تکثیر HCV را تسهیل می‌کند، احتمال عود زودرس هپاتیت C پس از پیوند، در بیمارانی که پس از پیوند حملات شدید یا متعدد رد دارند، بیشتر است. مقدار زیاد ویروس و سن بالای فرد دهنده پیوند، با بیماری کبدی عودکننده مرتبط با HCV و عود زودرس تر بیماری پس از انجام پیوند، مرتبط می‌باشد.

بیمارانی که به خاطر سیروز الکلی مرحله پایانی تحت پیوند کبد قرار می‌گیرند، در معرض خطر توسل مجدد به مشروب خواری به دنبال پیوند قرار دارند، که این امر منبع بالقوه‌ای برای آسیب الکلی راجعه کبدی می‌باشد. در حال حاضر، بیماری الکلی کبد یکی از شایع‌ترین موارد اندیکاسیون پیوند کبد می‌باشد که ۲۰ تا ۲۵ درصد از موارد پیوند کبد را به خود اختصاص می‌دهد، و اکثر مراکز انجام پیوند، افراد کاندید را به دقت از نظر متغیرهای پیش‌بینی‌کننده تداوم پرهیز، غربالگری می‌کنند. در بیمارانی که دوره جدید و رفتار عاقلانه پیش از پیوند کوتاه‌تر از ۶ ماه می‌باشد، بازگشت به رفتار نامطلوب سابق محتمل‌تر است. برای بیمارانی که مصرف الکل را متوقف کرده‌اند و مبتلا به سیروز الکلی هستند، پیوند کبد را می‌توان بطور موفقیت‌آمیزی در نظر گرفت و نتایج پیوند در این گروه از بیماران، با نتایج در بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های مزمن کبدی، قابل مقایسه است، البته به شرط آن که در قالب یک کار تیمی همراه با مشاوره برای سوءمصرف مواد باشد.

ترکیبی پیشگیرانه با اینترفرون طولانی‌اثر و ریبوایرین (یک آنالوگ نوکلئوزیدی) بلافاصله پس از پیوند، هیچ مزیتی نسبت به انجام درمان پس از پیدایش هپاتیت بالینی داشته باشد. به همین ترتیب، هرچند درمان ضدویروسی مبتنی بر اینترفرون، برای بیمارانی که بیماری کبدی جبران‌نشده دارند توصیه نمی‌شود، اما برخی مراکز از درمان ضدویروسی پیش از پیوند استفاده کرده‌اند تا تکثیر HCV را پیش از انجام پیوند، ریشه کن سازند؛ نتایج مقدماتی، امیدبخش هستند؛ ولی درمان با اینترفرون در بیماران با بیماری مرحله پایانی کبد، می‌تواند منجر به بدتر شدن جبران کبدی شود و عفونت‌های HCV در بعضی از این گیرندگان، پس از پیوند عود کرده‌اند. کارآزمایی‌های اولیه با فرآورده‌های ایمونوگلوبولین هپاتیت C برای پیشگیری از هپاتیت C راجعه پس از پیوند کبد، موفق نبوده است. به صورت مشابهی، در یک کارآزمایی که بر روی آنتی‌بادی مونوکلونال با دوز بالا بر علیه پوشش گلیکوپروتئین HCV E2 انجام شد نشان داد که این دارو پدیدار شدن دوباره ویروسی را به تأخیر می‌اندازد ولی از آن جلوگیری نمی‌کند.

با این که استاندارد کنونی درمان هپاتیت C آلوگرافت، اینترفرون pegylated به علاوه ریبوایرین است، در تعدادی از مطالعات، ایمنی و تأثیر افزودن مهارکننده‌های پروتئاز HCV مصوب (تلاپرویر<sup>۱</sup> یا بوسپرویر<sup>۲</sup>) به اینترفرون طولانی‌اثر و ریبوایرین، در بیماران مبتلا به ژنوتیپ ۱ با عود هپاتیت C تحت بررسی قرار گرفته است. به علت اثرات مهاری عمیق مهارکننده‌های پروتئاز HCV بر متابولیسم مهارکننده‌های کلسی‌نورین (افزایش سطوح سیکلوسپورین در حدود ۵ برابر و سطوح تاکرولیموس ۷۰ برابر)، در این بیماران، دوز مهارکننده کلسی‌نورین باید در حد سطوح ایمن کاهش یابد. در یک مطالعه چند مرکزی، درمان با رژیم ۳ دارویی مبتنی بر تلاپرویر یا بوسپرویر (به همراه اینترفرون pegylated و ریبوایرین) موجب میزان پاکسازی HCV مشابه بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمنی شد که تحت پیوند قرار نگرفته‌اند. متأسفانه، تحمل این رژیم‌های مبتنی بر مهارکننده پروتئاز در این بیماران (به خصوص در بیماران مبتلا به سیروز آلوگرافت که فراوانی نارسایی کبدی در آنها افزایش می‌یابد) مشکل است. تصویب تعدادی از داروهای ضدویروسی جدید با عملکرد مستقیم (DAA) و رژیم‌های DAA بدون اینترفرون، تأثیر عمده‌ای بر درمان و فرجام

## کیفیت زندگی پس از پیوند

در اکثر بیمارانی که پس از ماه‌های نخست بعد از عمل زنده می‌مانند و از رد مزمن یا عفونت‌های غیرقابل درمان در امان می‌مانند، باز توانی کامل حاصل می‌شود. در تعداد کمی از بیماران اختلال تطابق روانی - اجتماعی باعث اختلال در همکاری درمانی بیمار می‌شود، اما اکثر آنها به نحوی به رژیم‌های درمانی سرکوبگر ایمنی - که باید مادام‌العمر ادامه یابند - پایبند می‌مانند. در یک بررسی، ۸۵ درصد از بیمارانی که از پیوند جان سالم به دربرده بودند به فعالیت‌های ثمربخش خود بازگشتند. در واقع، برخی زنان پس از پیوند، حامله شده و آبستنی خود را تا موعد وضع حمل ادامه داده‌اند، بدون آن که آسیب آشکاری به فرزندشان وارد شود.

## بیماری‌های کیسه صفرا و مجاری صفراوی

۳۶۹

Norton J. Greenberger  
Gustav Paumgartner

## فیزیولوژی تولید و جریان صفرا

### ترشح و ترکیب صفرا

صفرای تشکیل شده در لوبول‌های کبدی به درون شبکه پیچیده‌ای از کانالیکول‌ها، مجاری صفراوی کوچک، و مجاری صفراوی بزرگ که در کنار رگ‌های لنفاوی و شاخه‌های سیاهرگ پورت و سرخرگ کبدی در مسیرهای پورتال (بین لوبول‌های کبدی) قرار دارند، ترشح می‌شود. این مجاری صفراوی بین لوبولی در هم ادغام می‌شوند تا مجاری صفراوی بزرگتر تیغه‌ای (septal) را تشکیل دهند که آنها نیز به یکدیگر می‌پیوندند تا مجاری کبدی راست و چپ را تشکیل دهند، که به نوبه خود با هم متحد شده و مجاری کبدی مشترک را می‌سازند. مجرای سیستمیک کیسه صفرا به مجاری کبدی مشترک می‌پیوندد تا مجرای صفراوی مشترک (CBD) را تشکیل دهد، که از طریق آمپول واتر (اغلب پس

از پیوستن به مجرای اصلی لوزالمعده) وارد دوازده می‌شود. صفرای کبدی یک مایع ایزوتونیک با ترکیب الکترولیتی مشابه پلاسمای خون می‌باشد. ترکیب الکترولیتی صفرای موجود در کیسه صفرا با ترکیب الکترولیتی صفرای کبدی تفاوت دارد، چرا که فرآیند بازجذب از خلال غشای پایه اپی تلیوم کیسه صفرا، بخش اعظم آنیون‌های غیرآلی را (کلرید و بیکربنات) از آن گرفته است. در نتیجه بازجذب آب، غلظت تام مواد حل شده صفرا از ۳ تا ۴ گرم در دسی‌لیتر (در صفراوی کبدی) به ۱۰ تا ۱۵ گرم در دسی‌لیتر (در صفرای کیسه صفرا) افزایش می‌یابد.

مواد حل شدنی اصلی در صفرا برحسب مول درصد شامل اسیدهای صفراوی (۸۰٪)، لسیترین و مقادیر اندکی از فسفولیپیدهای دیگر (۱۶٪)، و کلسترول استریفیه نشده (۴٪) می‌باشند. در حالت سنگ‌سازی، مقدار کلسترول می‌تواند ۸ تا ۱۰ درصد بالا رود. سایر اجزای سازنده عبارت‌اند از: بیلی‌روبین کنژوگه، پروتئین‌ها (تمام ایمونوگلوبولین‌ها، آلبومین، متابولیت هورمون‌ها، و سایر پروتئین‌های متابولیزه‌شده در کبد)، الکترولیت‌ها، ترشحات مخاطی، و - اغلب - داروها و متابولیت آنها.

کل ترشح پایه روزانه صفرای کبدی، تقریباً ۵۰۰ تا ۶۰۰ mL می‌باشد. بسیاری از فرآورده‌های متابولیک برداشت و ساخت هپاتوسیتی، به‌درون کانالیکول‌های صفراوی ترشح می‌شوند؛ غشای کانالیکول‌ها، ریزپرها (میکروویلی‌ها) را می‌سازد و با میکروفیلان‌های اکتین، میکروتوبول‌ها، و سایر عناصر قابل انقباض مرتبط است. قبل از ترشح به صفرا، بسیاری از اجزای سازنده صفرا به وسیله سلول‌های کبدی برداشت می‌شوند، درحالی که سایر اجزای تشکیل‌دهنده صفرا، از قبیل فسفولیپیدها، بخشی از اسیدهای صفراوی اولیه، و بخشی از کلسترول، از نو [توسط خود هپاتوسیت‌ها] ساخته می‌شوند. سه مکانیسم در تنظیم جریان صفرا حائز اهمیت می‌باشند: (۱) انتقال فعال اسیدهای صفراوی از هپاتوسیت‌ها به درون کانالیکول‌ها، (۲) انتقال فعال سایر آنیون‌های آلی، و (۳) ترشح کلاتر یوسولار مکانیسم آخر رویدادی با میانجی‌گری سکر تین و وابسته به AMP حلقوی است که به ترشح مایعی غنی از سدیم و بیکربنات به مجاری صفراوی منجر می‌شود.

ترشح فعال اجزای صفرا از خون ورید پورت به

سیتواستروملی<sup>۴</sup> معیوب هستند. مولکول تنظیم‌کننده خلال غشایی فیبروز سیستیک (ABCC7 و CFTR)، واقع بر سطح سلول‌های اپی تلیال مجاری صفراوی (ولی نه بر غشای کانالیکولی)، در بیماری فیبروز سیستیک دچار نقص است و با اختلال در تنظیم pH سلولهای مجاری صفراوی در زمان تشکیل صفرا در مجاری کوچک توسط سلول و بیماری کلستاتیک مزمن کبد همراه می‌باشد که گاهی منجر به سیروز صفراوی می‌شود.

### اسیدهای صفراوی

اسیدهای صفراوی اولیه، اسید کولیک و اسید کنودزوکسی کولیک<sup>۵</sup> (CDCA)، در کبد از کلسترول ساخته می‌شوند، با گلیسین یا تائورین<sup>۶</sup> کنژوگه شده، و به درون صفرا ترشح می‌شوند. اسیدهای صفراوی ثانویه، شامل دزوکسی کولات و لیتوکولات، در کولون به عنوان متابولیت‌های باکتریال اسیدهای صفراوی اولیه تشکیل می‌شوند. البته اسید لیتوکولیک بسیار ضعیف‌تر از اسید دزوکسی کولیک از کولون جذب می‌شود. اسید صفراوی ثانویه دیگر، که در مقادیر ناچیز یافت می‌شود، عبارت است از: اسید اورسودزوکسی کولیک [UDCA]<sup>۷</sup> یکی از ایزومرهای فضائی کنودزوکسی کولات (CDCA)]. در افراد سالم، نسبت کنژوگه‌های گلیسین به کنژوگه‌های تائورین در حدود ۳ به ۱ می‌باشد.

اسیدهای صفراوی، مولکول‌های شبه‌شوینده‌ای (detergents) هستند که در محلول‌های آبی و بالای یک غلظت بحرانی که حدوداً ۲ mM می‌باشد، تجمع‌ات مولکولی موسوم به میسل<sup>۸</sup> تشکیل می‌دهند. کلسترول به تنهایی چندان در محیط‌های آبی محلول نمی‌باشد، و حلالیت آن در صفرا هم به غلظت لیپید آن و هم به درصد‌های مولی نسبی اسیدهای صفراوی و لستین بستگی دارد. نسبت‌های طبیعی این اجزاء، تشکیل میسل‌های مختلط حل‌کننده را تسهیل می‌کنند، در حالی که نسبت‌های غیرطبیعی از طریق ایجاد یک مرحلهٔ بینابینی مایع - بلور، باعث رسوب بلورهای کلسترول در صفرا می‌گردند.

کانالیکول‌های صفراوی، به وسیلهٔ مجموعه‌ای از سیستم‌های انتقالی قطبی در غشای پایه‌ای - جانبی (سینوزوئیدی) و غشای پلاسمایی رأسی کانالیکولار هپاتوسیت‌ها انجام می‌شود. دو سیستم سینوزوئیدی برداشت نمک‌های صفراوی در انسان، دودمان‌سازی شده است، سیستم هم انتقالی سیدیم/تائوروکولات<sup>۱</sup> (NTCP, SLC10A1)، و پروتئین‌های انتقال دهندهٔ آنیون آلی (OATPs)، که انواع متعددی از آنیون‌های آلی، غیرنمک‌های صفراوی را نیز منتقل می‌کنند. چندین سیستم انتقال کانالیکولی وابسته به ATP ("پمپ‌های ترشحی") (موسوم به انتقال‌دهنده‌های ABC<sup>۲</sup>) شناسایی شده است که مهمترین آنها عبارت‌اند از: پمپ برونریزی نمک‌های صفراوی (BSEP, ABCB11)؛ پمپ برونریزی کنژوگه آنیونی (MRP2, ABCC2)، که ترشح کانالیکولار انواع مواد آمفی‌فیلیک کنژوگه را که توسط مرحله II کنژوگاسیون تولید می‌شوند (مانند بیلی‌روبین‌های منو- و دی‌گلوکورونید و داروها)، میانجی‌گری می‌کند؛ پمپ برونریزی چند دارویی (MDR1, ABCB1) برای ترکیبات کاتیونی آب‌گریز؛ و پمپ برونریزی فسفولیپید (ABCB4, MDR3). دو نیمه‌ناقل ABCG5/G8، به صورت یک زوج عمل می‌کنند و ناقل اصلی کلسترول و فیتوسترول کانالیکولی را تشکیل می‌دهند. F1C1 (ATP8B1)، یک ترانسفراز آمینو فسفولیپیدها "فلیپاز"<sup>۳</sup> است که برای حفظ عدم تقارن لیپیدهای غشای کانالیکولی ضروری است. غشای کانالیکولار همچنین حاوی سیستم‌های انتقالی غیروابسته به ATP، از قبیل ایزوفروم 2 از تعویض‌کنندهٔ آنیون‌های  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  (AE2, SLC4A2)، برای ترشح کانالیکولار بیکربنات می‌باشد. اختلالات ژنتیکی در اکثر این ناقلین شناسایی شده‌اند که با انواع مختلف کلستاز داخل کبدی یا نقایص ترشح صفرا مرتبط هستند. F1C1، در کلستاز داخل کبدی خانوادگی پیشرونده نوع ۱ (PFIC1) و کلستاز داخل کبدی راجعه خوش‌خیم نوع ۱ (BRIC1) دچار نقص است و منجر به اختلال در تمام دیگر انتقال‌های وابسته به ATP می‌شود. BSEP در PFIC2 و BRIC2 دچار نقص است. جهش در MRP2 (ABCC2) باعث بروز سندرم دوبین - جانسون، نوعی هیپر بیلی‌روبینمی کنژوگهٔ وراثتی، می‌شود (فصل ۳۵۹). اختلال در MDR3 (ABCB4) به بیماری PFIC-3 منجر می‌شود. ABCG5/G8، یعنی نیمه‌ناقل‌های کانالیکولی کلسترول و دیگر استرول‌های خنثی، در

1- taurocholate

2- ATP-binding cassette transport proteins

3- flippase 4- sitosterolemia

5- chenodeoxycholic acid 6- taurine

7- ursodeoxycholic acid

8- micelle

ساخت کبدی برابری می‌کند، اما حداکثر سرعت ساخت تقریباً ۵g در روز است، که ممکن است در مواقعی که اختلال شدید در بازجذب روده‌ای نمک‌های صفراوی وجود دارد، برای پرکردن مخزن اسیدهای صفراوی کفایت نکند.

بیان انتقال‌دهنده‌های ABC در گردش روده‌ای کبدی و نیز آنزیم‌های محدودکننده سرعت ساخت اسید صفراوی و کلسترول به طور هماهنگ و توسط گیرنده‌های هسته که فاکتورهای ترجمه‌ای فعال شده توسط لیگاند می‌باشد، تنظیم می‌شود. پمپ مسئول خارج‌ساختن نمک صفراوی (FXR) farnesoid X گیرنده (BSEP, ABCB11) توسط گیرنده (FXR) که یک حسگر اسید صفراوی بوده و باعث سنتز مجدد اسید صفراوی می‌شود، تنظیم می‌گردد. بیان انتقال‌دهنده کلسترول ABCG5/G8 توسط رسپتور X کبدی (LXR) که یک حسگر اکسی‌استرول<sup>۲</sup> می‌باشد، تنظیم می‌شود.

### کیسه صفرا و کارکردهای اسفنکتری

در حالت ناشتا، اسفنکتر اودی یک منطقه مقاومتی پُرفشار، در برابر جریان صفرا از مجرای مشترک صفراوی به درون دوازدهه ایجاد می‌نماید. این انقباض تونیک در جهت مقاصد زیر عمل می‌کند: (۱) جلوگیری از برگشت محتویات دوازدهه به درون مجاری لوزالمعدی و صفراوی و (۲) تسهیل پرشدن کیسه صفرا از صفرا. عامل اصلی کنترل‌کننده تخلیه کیسه صفرا، هورمون پپتیدی کله‌سیستوکینین (CCK<sup>۳</sup>) می‌باشد، که در پاسخ به بلع چربی‌ها و اسیدهای آمینه از مخاط دوازدهه آزاد می‌شود. CCK باعث بروز اثرات زیر می‌شود: (۱) انقباض نیرومند کیسه صفرا، (۲) کاهش مقاومت اسفنکتر اودی، و (۳) افزایش جریان محتویات صفراوی به دوازدهه. صفرا کبدی در درون کیسه صفرا از طریق جذب خلال مخاطی وابسته به انرژی آب و الکترولیت‌ها "تغلیظ" می‌شود. تقریباً کل مخزن اسیدهای صفراوی ممکن است به دنبال ناشتایی در طول شب در کیسه صفرا تجمع می‌یابد تا با نخستین وعده غذایی روز بعد به درون دوازدهه فرستاده شود. ظرفیت طبیعی کیسه صفرا، حدود ۳۰mL صفرا می‌باشد.

اسیدهای صفراوی، علاوه بر تسهیل دفع صفراوی کلسترول، برای جذب روده‌ای طبیعی چربی‌های غذایی (عمدتاً کلسترول و ویتامین‌های محلول در چربی) از طریق یک مکانیسم حمل‌ونقل میسل ضروری می‌باشند (فصل ۳۴۹). اسیدهای صفراوی همچنین به عنوان یک نیروی راننده عمده فیزیولوژیک برای جریان کبدی صفرا عمل کرده و به انتقال آب و الکترولیت‌ها در روده باریک و کولون کمک می‌کنند.

### گردش روده‌ای - کبدی

اسیدهای صفراوی تحت شرایط طبیعی به طور کارآمدی نگه داشته می‌شوند. اسیدهای صفراوی غیرکنزوگه و تا حدود کمتری کنزوگه، در سراسر روده از طریق انتشار غیرفعال، جذب می‌شوند. با این وجود، آنچه به لحاظ کمی از اهمیت بسیار بیشتری در گردش مجدد نمک‌های صفراوی برخوردار است، مکانیسم انتقال فعال برای اسیدهای صفراوی کنزوگه موجود در قسمت انتهایی ایلئوم (فصل ۳۴۹) می‌باشد. اسیدهای صفراوی بازجذب شده وارد جریان خون پورت شده و به سرعت توسط هپاتوسیت‌ها برداشت می‌شوند، مجدداً کنزوگه شده، دوباره به درون صفرا ترشح می‌شوند (گردش روده‌ای - کبدی).

اندازه ذخیره طبیعی اسیدهای صفراوی، حدوداً ۲ تا ۴g است. در طی هضم یک وعده غذایی، ذخیره اسیدهای صفراوی دست‌کم یک چرخه روده‌ای - کبدی یا بیشتر را طی می‌کند، که تعداد این چرخه‌ها به حجم و ترکیب آن وعده غذایی بستگی دارد. در حالت طبیعی، مخزن اسیدهای صفراوی، روزانه در حدود ۵ تا ۱۰ بار گردش می‌کند. کارایی جذب روده‌ای این مخزن حدوداً ۹۵ درصد است، بنابراین اتلاف اسیدهای صفراوی در مدفوع در محدوده ۰.۲-۰.۴g در روز می‌باشد. ساخت روزانه اسیدهای صفراوی توسط کبد این اتلاف مدفوعی را جبران می‌کند، و به این ترتیب حجم مخزن نمک‌های صفراوی ثابت نگه‌داشته می‌شود. اسیدهای صفراوی در روده FGF19<sup>۱</sup> را به گردش خون رها می‌کنند که به کبد منتقل می‌شود و در آنجا سنتز اسیدهای صفراوی از کلسترول را مهار می‌سازد و موجب کاهش فعالیت کیسه صفرا می‌شود. این کار توسط مهار آنزیم محدودکننده سرعت 7A1 p450 (CYP7A1) انجام می‌شود. هرچند اتلاف نمک‌های صفراوی در مدفوع معمولاً با افزایش

1- fibroblast growth factor 19

2- oxysterol

3- cholecystokinin

می شود.

## بیماری های کیسه صفرا

## آنومالی های مادرزادی

آنومالی های مجاری صفراوی ناشایع نیستند و شامل ناهنجاری هایی در تعداد، اندازه، و شکل می باشند (مثلاً، آرنزی کیسه صفرا، دویلیکاسیون ها، وجود کیسه های صفراوی بدوی یا "غول آسا" و بزرگتر از حد طبیعی، و وجود دیورتیکول). کلاهیك phrygian موردی بی خطر از نظر بالینی است که در آن یک تیغه (یا چین) ناقص یا کامل، فوندوس را از تنه جدا می کند. آنومالی های موقعیت یا آویختگی<sup>۲</sup> نادر نبوده و عبارت اند از: واقع شدن کیسه صفرا در سمت چپ، کیسه صفرا در درون کبدی، جابه جایی روبه عقب کیسه صفرا، و کیسه صفرا "شناور". وضعیت اخیر زمینه ساز پیچش<sup>۳</sup> حاد، ولولوس، یا فتق کیسه صفرا می باشد.

## سنگ های کیسه صفرا

## اییدمیولوژی و بیماری زایی

سنگ های کیسه صفرا در اکثر کشورهای غربی کاملاً شایع اند. تولید سنگ کیسه صفرا بعد از ۵۰ سالگی افزایش می یابد. در ایالات متحده، سومین مطالعه ملی بهداشت و تغذیه (NHANES III) شیوع کلی سنگ کیسه صفرا را ۷/۹٪ در مردان و ۱۶/۶٪ در زنان گزارش کرده است. شیوع در آمریکایی های مکزیکی تبار بالا (۸/۹٪ در مردان و ۲۶/۷٪ در زنان)، در سفیدپوستان غیر اسپانیایی متوسط (۸/۶٪ در مردان و ۱۶/۶٪ در زنان) و در آمریکایی های آفریقایی تبار پایین است (۵/۳٪ در مردان و ۱۳/۹٪ در زنان).

سنگ های کیسه صفرا به دلیل اجزای غیر طبیعی سازنده صفرا ایجاد می شوند. این سنگ ها به دو نوع عمده تقسیم می شوند؛ سنگ های کلستریولی و سنگ های رنگدانه ای. سنگ های کلستریولی بیشتر از ۹۰ درصد از کل سنگ ها را در کشورهای صنعتی غربی تشکیل می دهند، و سنگ های کلستریولی کیسه صفرا معمولاً حاوی بیش از ۵۰ درصد کلسترول مونوهیدرات به علاوه مخلوطی از نمک های کلسیم، و رنگدانه های صفراوی و پروتئین ها و اسیدهای چرب می باشند. سنگ های رنگدانه ای عمدتاً متشکل از بیلی روبینات کلسیم می باشند؛ این سنگ ها کمتر از ۲۰٪ کلسترول دارند و به انواع "سیاه" و "قهوه ای" تقسیم می شوند که نوع قهوه ای، ثانویه به عفونت صفراوی مزمن ایجاد

سنگ های کلستریولی و لجن صفراوی کلسترول اساساً در آب نامحلول است و احتیاج به پراکنش آبی (aqueous dispersion)، خواه به صورت میسل و خواه به صورت وزیکول، دارد که هردو مورد برای حل کردن کلسترول، به وجود یک لیپید دوم نیاز دارند. کلسترول و فسفولیپیدها به صورت وزیکول های دولایه تک تیغه ای به صفرا ترشح می شوند و در اثر فعالیت اسیدهای صفراوی، به صورت میسل های مختلط، تشکیل شده از اسیدهای صفراوی، فسفولیپیدها، و کلسترول درمی آیند. هنگامی که محتوای کلسترول صفرا نسبت به میزان فسفولیپیدها و اسیدهای صفراوی بیشتر باشد، وزیکول های ناپایدار غنی از کلسترول باقی می ماند، که به صورت وزیکول های چند تیغه ای بزرگ تجمع می یابند که از آنها، رسوب بلورهای کلسترول ایجاد می شود (شکل ۱-۳۶۹).

چندین مکانیسم مهم در تشکیل صفراوی لیتوژنیک (سنگزا) نقش دارند. مهمترین آنها افزایش ترشح صفراوی کلسترول است. این امر ممکن است در ارتباط با چاقی، سندرم متابولیک، رژیم های غذایی پرکالری و پرکلسترول، یا داروها (مثلاً، کلوفیبرات) دیده شود و ممکن است ناشی از افزایش فعالیت هیدروکسی متیل گلو تاریل - کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز، آنزیم تنظیم کننده سرعت ساخت کبدی کلسترول، باشد و یا به علت افزایش برداشت کبدی کلسترول از خون ایجاد شود. در بیماران مبتلا به سنگ صفراوی، کلسترول رژیم غذایی، ترشح کلسترول صفراوی را افزایش می دهد. این امر در افرادی که سنگ صفراوی ندارند، با رژیم غذایی غنی از کلسترول روی نمی دهد. علاوه بر عوامل محیطی، مانند رژیم غذایی پرکالری و غنی از کلسترول، عوامل ژنتیکی در ایجاد بیماری سنگ کیسه صفرا نقش مهمی ایفا می کنند. در یک مطالعه بزرگ بر روی سگهای کیسه صفرا علامت دار در دوقلوهای سوئدی، شواهد محکمی از نقش عوامل ژنتیک در بیماری زایی سنگ کیسه صفرا به دست آمد. عوامل ژنتیک مسؤول ۲۵٪، عوامل مشترک محیطی مسؤول ۱۳٪ و عوامل فردی محیطی مسؤول ۶۲٪ گوناگونی فنوتیپی در دوقلوهای تک تخمکی بودند. یک

1- Phrygian cap

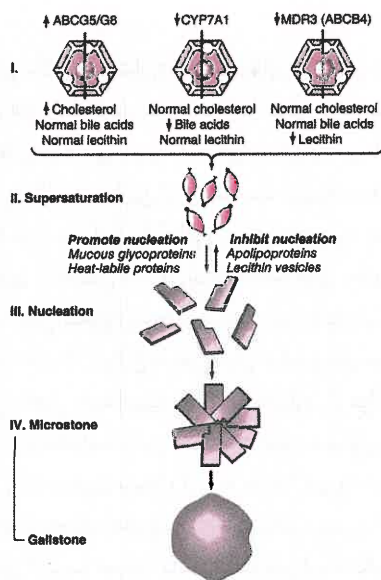
2- suspension

3- torsion

اخیراً، جهشی در ژن *CYP7A1* شرح داده شد که موجب کمبود آنزیم کلسترول ۷- هیدروکسیلاز می‌گردد. این آنزیم مسؤول انجام اولین مرحله کاتابولیسم کلسترول و تولید اسید صفراوی است. حالت هوموزیگوس با هیپرکلسترولمی و ایجاد سنگهای صفراوی همراه است. از آنجا که فنوتیپ به حالت هتروزیگوت بیان می‌شود، جهش‌های ژن *CYP7A1* ممکن است زمینه‌ساز استعداد ابتلا به بیماری سنگهای صفراوی کلسترولی در این گروه از افراد باشند. جهش‌های ژن *MDR3* (*ABCB4*)، که پمپ برون‌ریزی فسفولیپید را در غشای کانالیکولی هپاتوسیت رمزدهی می‌کنند ممکن است باعث ترشح ناقص فسفولیپیدها در صفرا گردند و موجب فوق اشباع شدن کلسترول در صفرا و تشکیل سنگهای صفراوی کلسترولی در کیسه صفرا و مجاری صفراوی شوند. بدین ترتیب مازاد بودن کلسترول صفرا به نسبت اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها عمدتاً ناشی از ترشح بیش از حد کلسترول می‌باشد، اما ترشح کمتر از حد اسیدهای صفراوی یا فسفولیپیدها نیز ممکن است نقش داشته باشد. اختلال دیگر متابولیسم اسیدهای صفراوی که محتمل است در فوق اشباع‌شدگی صفرا از کلسترول دخالت داشته باشد، افزایش تبدیل اسیدکولیک به اسیددزوکسی‌کولیک، همراه با جایگزین شدن مخزن اسیدکولیک توسط یک مخزن گسترش یافته از اسیددزوکسی‌کولیک می‌باشد. این حالت ممکن است ناشی از افزایش دهیدروکسیلاسیون اسیدکولیک و افزایش جذب اسیددزوکسی‌کولیک جدیداً تشکیل شده باشد. افزایش ترشح دزوکسی‌کولات با ترشح بیش از حد کلسترول به صفرا همراه است.

در حالی که فوق اشباع‌شدن صفرا با کلسترول، یک شرط لازم مهم برای تولید سنگ صفراوی می‌باشد، عموماً این امر به تنهایی برای تولید رسوب کلسترول در محیط بدن، کافی نیست. اکثر افراد دارای صفراوی فوق اشباع، سنگ تولید نمی‌کنند، زیرا زمان مورد نیاز برای هسته‌سازی و رشد بلورهای کلسترول، از زمانی که صفرا در کیسه صفرا سپری می‌کند، بیشتر است.

مکانیسم مهمی که وجود دارد هسته‌سازی<sup>۱</sup> بلورهای کلسترول مونوهیدرات می‌باشد، فرآیندی که در صفراوی سنگ‌ساز آدمی به شدت تسریع می‌گردد.



**شکل ۱-۳۶۹** طرحی که نمایانگر مکانیسم آسیب‌زایی تشکیل سنگ‌های کلسترولی صفراوی می‌باشد. وضعیت‌ها یا عواملی که نسبت کلسترول به اسیدهای صفراوی و فسفولیپیدها (لستین) را افزایش می‌دهند، تشکیل سنگ کیسه صفرا را تسهیل می‌کنند (*ABCB4*) - انتقال دهنده قطعه متصل شونده به ATP - قطعه متصل‌شونده به ATP انتقال‌دهنده‌ی *ABCG5/G8* - *CYP7A1* - سیتوکروم *MDR3 - P4507A1* (پروتئین ۳ همراه با مقاومت دارویی که پمپ برون‌ریزی فسفولیپید هم نامیده می‌شود).

پلی‌مورفیسم منفرد نوکلئوتیدی ژن کدکننده انتقال دهنده کلسترول کبدی *ABCG5/G8* در ۲۱٪ بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا و فقط در ۹٪ جمعیت عمومی دیده شده است. گمان می‌رود باعث ایجاد عملکرد انتقال دهنده کلسترول شده و منجر به افزایش ترشح کلسترول می‌شود. شیوع بالای سنگ صفراوی بین خویشاوندان درجه اول افراد دارای سنگ صفراوی و در بعضی جوامع نژادی، مانند سرخپوستان آمریکا، شیلی و لاتینی تبارهای شیلی مشاهده می‌شود. یک صفت ژنتیکی مشترک با تجزیه و تحلیل DNA میتوکندریایی، در این جوامع شناسایی شده است. در بعضی بیماران، اختلال در تبدیل کبدی کلسترول به اسیدهای صفراوی نیز ممکن است روی دهد، که به افزایش نسبت کلسترول سنگ‌ساز به اسیدهای صفراوی منجر می‌شود. اگرچه اکثر سنگ‌های کلسترولی، اساس چندژنی دارند، به ندرت علل تک‌ژنی (مندلی) نیز مشاهده می‌شود.

میکروسکوپی نشان‌دهنده بلورهای لسیترین - کلسترول، بلورهای کلسترول مونوهیدرات، بیلی روبینات کلسیم، و ژل‌های موکوسی می‌باشد. لجن صفراوی نوعاً یک لایهٔ هلال مانند در پایین‌ترین قسمت کیسهٔ صفرا تشکیل می‌دهد و در اولتراسونوگرافی از طریق وجود پژواک‌های ویژه‌ای تشخیص داده می‌شود (قسمت‌های بعدی را ببینید). وجود لجن صفراوی به‌طور ضمنی بر وجود دو ناهنجاری دلالت دارد: (۱) توازن طبیعی میان ترشح و دفع موسین کیسهٔ صفرا مختل شده است؛ و (۲) هسته‌سازی از مواد محلول در صفرا رخ داده است. این مطلب که لجن صفراوی یک شکل پیش‌ساز بیماری سنگ کیسهٔ صفرا می‌باشد از چندین مشاهدهٔ مختلف معلوم می‌شود. در یک بررسی، ۹۶ بیمار که لجن کیسهٔ صفرا داشتند به‌طور آینده‌نگر از طریق بررسی‌های پی‌درپی اولتراسوند پیگیری شدند. در ۱۸ درصد موارد، لجن صفراوی ناپدید شد و به مدت دست‌کم ۲ سال عود نکرد. در ۶۰ درصد موارد، لجن صفراوی ناپدید و مجدداً پدیدار شد. سنگ کیسهٔ صفرا در ۱۴ درصد از بیماران ایجاد شد (در ۸ درصد از آنها سنگ‌های کیسهٔ صفرا "بدون علامت" و ۶ درصد علامتدار بودند) و در ۶٪ بیماران، درد شدید صفراوی با یا بدون پانکراتیت حاد رخ داد. در ۱۲ بیمار، کله‌سیستکتومی انجام شد، ۶ مورد به خاطر درد صفراوی مرتبط با سنگ کیسهٔ صفرا و ۳ مورد در بیماران علامتداری که لجن داشته اما فاقد سنگ کیسهٔ صفرا بودند و حملات قبلی پانکراتیت داشتند؛ حملات اخیر به دنبال کله‌سیستکتومی دیگر عود نکردند. باید تأکید شود که لجن صفراوی ممکن است به همراه اختلالاتی ایجاد شود که باعث کاهش تحرک کیسهٔ صفرا می‌گردند، یعنی جراحی، سوختگی‌ها، تغذیهٔ کاملاً تزریقی، آبستنی، و قرص‌های پیشگیری از بارداری - که همهٔ آنها با تشکیل سنگ کیسهٔ صفرا در ارتباط می‌باشند. با این وجود، وجود لجن‌های صفراوی حاکی از فوق‌اشباع شدن صفرا با کلسترول یا بیلی روبینات کلسیم است.

دو وضعیت دیگر با تشکیل سنگ کلسترولی یا لجن

هسته‌سازی تسریع‌شدهٔ کلسترول مونوهیدرات در صفرا ممکن است ناشی از مازاد بودن عوامل پیش‌هسته‌ساز<sup>۱</sup> یا کمبود عوامل ضد هسته‌ساز<sup>۲</sup> باشد. به نظر می‌رسد موسین و بعضی گلیکوپروتئین‌های غیرموسینی، و به خصوص ایمونوگلوبولین‌ها، عوامل پیش‌هسته‌ساز باشند، درحالی‌که به نظر می‌رسد آپولیپوپروتئین‌های AI و AII و سایر گلیکوپروتئین‌ها، عوامل ضد هسته‌ساز باشند. ممکن است ذرات رنگدانه‌ای، به‌عنوان عوامل هسته‌زا نقش ایفا کنند. در بررسی گسترده ژنومی سطوح بیلی روبین سرم، واریان ژن سندرم ژیلبرت<sup>۳</sup> UGT1A1 با به وجود آمدن سنگ صفراوی در ارتباط بود. از آنجا که اکثر سنگ‌های صفراوی مرتبط با واریان UGT1A1، سنگ‌های کلسترولی بودند، این یافته به نقش ذرات رنگدانه‌ای در روند بیماری‌زایی سنگ‌های کیسهٔ صفرا اشاره می‌کند. هسته‌سازی بلورهای کلسترول مونوهیدرات و رشد بلورها احتمالاً در درون لایهٔ ژل موسینی رخ می‌دهند. همجوشی و زیکول‌ها منجر به پیدایش بلورهای مایع می‌شود، که به نوبهٔ خود، هسته‌هایی متشکل از بلورهای جامد کلسترول مونوهیدرات به‌وجود می‌آورند. ادامهٔ رشد این بلورها از طریق هسته‌سازی مستقیم مولکول‌های کلسترول از وزیکول‌های صفراوی تک‌تیغه‌ای فوق‌اشباع یا وزیکول‌های صفراوی چندتیغه‌ای، رخ می‌دهد.

سومین مکانیسم مهمی که در تشکیل سنگ‌های صفراوی کلسترولی نقش دارد، کاهش حرکت کیسهٔ صفرا<sup>۴</sup> می‌باشد. در صورتی که کیسهٔ صفرا تمامی صفراوی فوق‌اشباع یا حاوی بلور را تخلیه نماید، نباید سنگ صفراوی تشکیل شود. در درصدهای بالایی از بیماران دارای سنگ صفراوی، اختلالات تخلیهٔ کیسهٔ صفرا مشاهده می‌شود. بررسی‌های اولتراسونوگرافی نشان داده است که حجم کیسهٔ صفرا طی حالت گرسنگی و همچنین پس از مصرف یک وعدهٔ غذایی آزمون (حجم باقیمانده) در بیماران دارای سنگ صفراوی افزایش یافته و کسر تخلیهٔ صفرا پس از تحریک کیسهٔ صفرا کاهش یافته است. بروز سنگ صفراوی در شرایط مرتبط با تخلیهٔ کم یا مختل کیسهٔ صفرا (مانند روزه داری، تغذیه وریدی، یا بارداری و در بیماران که داروهای مهارکننده حرکت کیسهٔ صفرا را مصرف می‌کنند) افزایش می‌یابد.

لجن صفراوی، مادهٔ موکوسی غلیظی است که در بررسی

1- Pronucleating

2- antinucleating

3- uridine diphosphate-glucuronyltransferase 1 A1

4- gallbladder hypomotility

مونوهیدرات که متعاقباً احتباس بلورها و رشد سنگ را به همراه دارد، و (۳) کارکرد حرکتی غیرطبیعی کیسه صفرا همراه با تأخیر در تخلیه و بروز ایستایی (stasis). سایر عوامل مهمی که معلوم شده است زمینه‌ساز تشکیل سنگ کلسرولی می‌باشند، در **جدول ۱-۳۶۹** به طور خلاصه ذکر شده‌اند.

**سنگ‌های رنگدانه‌دار** سنگهای رنگدانه‌دار سیاه، متشکل از بیلی‌روبینات کلسیم خالص و یا کمپلکس‌های پلیمرمانند همراه با کلسیم و گلیکوپروتئین‌های موسینی می‌باشند. این سنگها در بیماران مبتلا به حالت‌های همولیتیک مزمن (همراه با افزایش بیلی‌روبین کنژوگه در صفرا)، سیروز کبدی، سندرم ژیلبرت، یا فیروز کیستی شایعتر هستند. همچنین، سنگهای کیسه صفرا در بیماران مبتلا به بیماریهای ایلتومی، رزکسیون ایلتوم، یا بای پس ایلتوم، عموماً به صورت سنگهای رنگدانه‌دار سیاه می‌باشند. چرخش مجدد کبدی - روده‌ای بیلی‌روبین در بیماریهای ایلتوم، در آسیب‌زایی این حالتها نقش دارد. سنگهای رنگدانه‌ای قهوه‌ای، متشکل از نمکهای کلسیمی بیلی‌روبین غیرکنژوگه با درجات متغیری از کلسرول و پروتئین می‌باشند. این سنگها در اثر مقادیر زیاد بیلی‌روبین غیرکنژوگه نامحلول در صفرا تولید می‌شوند که رسوب کرده و سنگ می‌سازد. دکنژوگاسیون بیلی‌روبین مونوگلوکورونید یا بیلی‌روبین دی‌گلوکورونید اضافی محلول ممکن است با میانجی‌گری آنزیم  $\beta$ -گلوکورونیداز برونزاد و یا هیدرولیز خودبخودی انجام پذیرد. گاه هنگامی که صفرا دچار عفونت مزمن توسط باکتری‌های می‌گردد آنزیم تولید می‌شود و چنین سنگ‌هایی قهوه‌ای هستند. تشکیل سنگ‌های رنگدانه‌دار در آسیای‌ها فوق‌العاده بارز است و اغلب با عفونت‌هایی در کیسه صفرا و درخت صفراوی مرتبط می‌باشد (**جدول ۱-۳۶۹**).

**تشخیص** روش‌هایی که کاربرد بالقوه‌ای در تشخیص سنگ کیسه صفرا و سایر بیماری‌های کیسه صفرا دارند به تفصیل در **جدول ۲-۳۶۹** ذکر شده‌اند. اولتراسونوگرافی از

صفراوی مرتبط می‌باشند: آبستنی و کاهش وزن سریع از طریق یک رژیم غذایی بسیار کم‌کالری هستند. به نظر می‌رسد دو تغییر کلیدی در خلال آبستنی وجود دارند که در بروز یک "حالت سنگ‌ساز" مؤثرند. نخست آن که، افزایش چشمگیری در اشباع کلسرول در خلال سه ماهه سوم ایجاد می‌شود. دوم آن که، انقباض کیسه صفرا در پاسخ به یک وعده غذایی استاندارد، کند می‌باشد، که این امر منجر به اختلال در تخلیه کیسه صفرا می‌شود. این که این تغییرات مربوط به خود آبستنی می‌باشند، توسط چندین بررسی که نشان‌دهنده معکوس شدن سریع این ناهنجاری‌ها به دنبال وضع حمل می‌باشند، تأیید می‌شود. در خلال آبستنی، لجن کیسه صفرا در ۲۰ تا ۳۰ درصد از زنان و سنگ کیسه صفرا در ۵ تا ۱۲ درصد از آنها پدیدار می‌شود. هرچند وجود لجن صفراوی یافته‌ای شایع در خلال آبستنی است، اما معمولاً بدون علامت بوده و اغلب پس از وضع حمل خودبه‌خود برطرف می‌شود. سنگ‌های کیسه صفرا نیز که شیوع کمتری نسبت به لجن صفراوی داشته و غالباً با کولیک صفراوی مرتبط می‌باشند ممکن است پس از وضع حمل ناپدید شوند، که این امر به علت انحلال خودبه‌خودی آنها در ارتباط با عدم اشباع صفرا از کلسرول، در دوره پس از وضع حمل می‌باشد.

حدوداً ۱۰ تا ۲۰ درصد از افرادی که از طریق گرفتن رژیم‌های غذایی بسیار کم‌کالری کاهش وزن پیدا می‌کنند دچار سنگ کیسه صفرا می‌شوند. در یک بررسی شامل نزدیک به ۶۰۰ بیمار که یک رژیم غذایی ۳ ماهه، حاوی روزانه ۵۲۰ kcal را به اتمام رسانده بودند، معلوم شد که مصرف UDCA (ارسودزوکسی کولیک اسید) با دوز روزانه ۶۰۰ mg، در جلوگیری از تشکیل سنگ کیسه صفرا بسیار مؤثر است؛ سنگ کیسه صفرا در تنها ۳ درصد از دریافت‌کنندگان UDCA، در مقایسه با ۲۸ درصد از بیماران درمان شده با دارونما<sup>۱</sup>، پدیدار شد. در بیماران چاقی که با نوار معدی<sup>۲</sup> درمان شده‌اند، UDCA با دوز ۵۰۰ mg/d، احتمال تشکیل سنگ صفراوی را در طول پیگیری ۶ ماهه از ۳۰٪ به ۸٪ کاهش داد.

به‌طور خلاصه، بیماری سنگ کلسرولی کیسه صفرا به علت وجود چندین نقص رخ می‌دهد، که عبارت‌اند از: (۱) فوق اشباع‌شدگی صفرا از کلسرول، (۲) هسته‌سازی کلسرول

## جدول ۱-۳۶۹ عوامل زمینه‌ساز برای تشکیل سنگ‌های کلستریولی و رنگدانه‌دار کیسه صفرا

## سنگ‌های کلستریولی

۱. عوامل جمعیت‌شناختی / ژنتیکی: بیشترین شیوع سنگ‌های صفراوی در سرخپوستان آمریکای شمالی و شیلی، و بومیان شیلی می‌باشد. شیوع در اروپای شمالی و آمریکای شمالی نسبت به آسیا بیشتر است. کمترین شیوع سنگ‌های صفراوی در ژاپن دیده می‌شود؛ استعداد خانوادگی؛ جنبه‌های وراثتی.

۲. جاقی و سندرم متابولیک: مخزن و ترشح طبیعی اسیدهای صفراوی اما افزایش ترشح صفراوی کلسترول.

۳. کاهش وزن: به حرکت درآمدن کلسترول بافتی منجر به افزایش چرخه صفراوی کلسترول می‌شود در حالی که ترشح روده‌ای - کبدی نمک‌های صفراوی کاهش می‌یابد.

۴. هورمون‌های جنسی مؤنث:

a. استروژن‌ها، گیرنده‌های کبدی لیپوپروتئین را تحریک کرده، برداشت کلسترول غذایی را افزایش داده، ترشح صفراوی کلسترول را افزایش می‌دهند.

b. استروژن‌های طبیعی، سایر استروژن‌ها، و قرص‌های پیشگیری از بارداری منجر به کاهش ترشح نمک صفراوی و کاهش تبدیل کلسترول به استرهای کلسترول می‌شوند.

۵. بارداری: تخلیه مختل کیسه صفرا ناشی از پروژسترون در ترکیب با اثر استروژن‌ها، که ترشح کلسترول صفرا را افزایش می‌دهد.

۶. افزایش سن: افزایش ترشح صفراوی کلسترول، کاهش حجم مخزن اسیدهای صفراوی، کاهش ترشح صفراوی نمک‌های صفراوی ۷. کاهش تحرک کیسه صفرا که منجر به ایستایی و تشکیل لجن

می‌شود.

a. تغذیه غیرخوراکی طولانی‌مدت

b. روزهداری

c. آبستنی

d. داروهایی از قبیل octreotide

۸. درمان باکلوفیرات: افزایش ترشح صفراوی کلسترول

۹. کاهش ترشح اسیدهای صفراوی:

a. سیروز صفراوی اولیه

b. نقص ژنتیک در ژن CYP7A1

۱۰. کاهش ترشح فسفولیپید: نقص ژنتیک در ژن MRD3

۱۱. متفرقه

a. رژیم غذایی پرکالری، پرچربی

b. آسیب طناب نخاعی

## سنگ‌های رنگدانه‌دار

۱. عوامل جمعیت شناختی / ژنتیکی: آسیا، محیط روستایی

۲. همولیز مزمن

۳. سیروز کبدی الکلی

۴. کم‌خونی برنسیوز

۵. فیروز کیستی

۶. عفونت مزمن مجاری صفراوی، آلودگی مزمن انگلی

۷. افزایش سن

۸. بیماری ایلئومی، رزکسیون یا بای پس ایلئوم

تخلیه‌ای کیسه صفرا استفاده می‌شود.

عکس ساده شکم ممکن است آن دسته از سنگ‌های کیسه صفرا را که کلسیم کافی برای حاجب بودن نسبت به پرتوها دارند، ردیابی نماید (۱۰ تا ۱۵ درصد از سنگ‌های کلستریولی و تقریباً ۵۰ درصد از سنگ‌های رنگدانه‌دار). پرتونگاری ساده همچنین ممکن است در تشخیص کله‌سیستیت آمفیزماتو، کیسه صفرا چینی<sup>۱</sup>، صفراوی آهکی<sup>۲</sup>، و ایلئوس ناشی از سنگ کیسه صفرا کاربرد داشته باشد.

کوله‌سیستوگرافی خوراکی (OCG)<sup>۳</sup> در گذشته روش سودمندی برای تشخیص سنگ‌های کیسه صفرا بوده است ولی جای خود را به اولتراسوند داده و منسوخ شده است. OCG ممکن است جهت ارزیابی باز بودن مجرای سیستمیک و

کیسه صفرا در تشخیص سنگ کیسه صفرا بسیار دقیق بوده و جای کوله‌سیستوگرافی خوراکی را گرفته است (شکل ۲۸-۳۶۹). سنگ‌هایی با قطری به کوچکی ۱/۵mm ممکن است با اطمینان تشخیص داده شوند، مشروط براین که معیارهای محکمی مورد استفاده قرار گیرند [مثلاً، وجود "سایه" صوتی از کدورت‌هایی که در درون مجرای داخلی کیسه صفرا قرار دارند و با تغییر وضعیت بدنی بیمار (با جاذبه زمین) تغییر می‌کنند]. در مراکز عمده پزشکی، میزان منفی کاذب و مثبت کاذب برای اولتراسوند در بیماران مبتلا به سنگ کیسه صفرا در حدود ۲ تا ۴ درصد می‌باشند. لجن صفراوی ماده‌ای با فعالیت پژواک‌زایی پایین است که نوعاً لایه‌ای در پایین‌ترین موقعیت کیسه صفرا تشکیل می‌دهد. این لایه با تغییرات وضعیتی جابه‌جا می‌شود اما سایه صوتی ایجاد نمی‌کند؛ این دو ویژگی لجن را از سنگ کیسه صفرا متمایز می‌سازند. از اولتراسوند همچنین برای ارزیابی کارکرد

1- porcelain gallbladder 2- limey bile  
3- Oral cholecystography

لرز به همراه کولیک صفراوی، معمولاً دلالت بر وجود یک عارضه دارد، یعنی کوله سیستیت، پانکراتیت، یا کلانژیت. شکایت از احساس مبهم کوتاه مدت پُری در اپی گاستر، سوء هاضمه، آروق زدن، یا نفخ شکم، به ویژه به دنبال یک وعده غذایی چرب، را نباید با درد صفراوی اشتباه گرفت. چنین شکایاتی غالباً از بیماران با یا بدون سنگ کیسه صفرا شنیده می شوند اما برای سنگ های صفراوی، اختصاصی نیستند. کولیک صفراوی ممکن است با خوردن یک وعده غذایی چرب، صرف یک وعده غذایی سنگین و حجیم به دنبال یک دوره ناشتایی طولانی، یا خوردن یک وعده غذایی عادی ایجاد شود، اغلب شبانه است و در عرض چند ساعت استراحت رخ می دهد.

**سیر طبیعی** تشخیص بیماری سنگ صفراوی در یک بیمار بدون علامت یا در بیماری که علایم را نمی توان به سنگ کیسه صفرا نسبت داد، یک مشکل بالینی شایع می باشد. در طول دوره پیگیری ۲۵ ساله، ۶۰ تا ۸۰ درصد بیماران با سنگ صفراوی بدون علامت، همچنان بی علامت باقی می مانند. احتمال ایجاد علامت در طول ۵ سال بعد از تشخیص ۲-۴ درصد در سال است و در سال های بعد به ۱ تا ۲ درصد کاهش می یابد. بروز سالیانه عوارض در حدود ۰/۱ تا ۰/۳ درصد می باشد. معلوم شد که در بیمارانی که به مدت ۱۵ سال بدون علامت باقی می مانند پیدایش علایم در خلال پیگیری های بعدی نامحتمل است، و اکثر بیمارانی که در اثر سنگ کیسه صفرایشان واقعاً دچار عوارض شدند، علایم هشدار دهنده ای را مقدم بر بروز این عوارض تجربه کرده اند. نتایج مشابهی درباره دیابتی های مبتلا به سنگ خاموش کیسه صفرا صدق می کنند. آنالیز تصمیم گیری خبر از آن داده است که (۱) خطر تجمعی مرگ در اثر بیماری سنگ کیسه صفرا در حالی که بیمار تحت درمان انتظاری می باشد اندک است، و (۲) کوله سیستکتومی پیشگیرانه موجه و مجاز نمی باشد.

به نظر می رسد که عوارضی که نیاز به کوله سیستکتومی پیدا کنند در آن دسته از مبتلایان به سنگ کیسه صفرا که دچار علایم درد صفراوی شده اند، بسیار شایع تر باشند. پدیدار شدن علایم ناشی از سنگ کیسه صفرا در بیمارانی که در سن جوانی معلوم می شود دارای سنگ کیسه صفرا می باشند، محتمل تر از بیمارانی است که در هنگام تشخیص

کارکرد تخلیه ای کیسه صفرا به کار رود. به علاوه، OCG همچنین می تواند اندازه و تعداد سنگ های کیسه صفرا را تعیین نموده و مشخص نماید که آیا آنها کلسیفیه می باشند یا خیر.

داروهای رادیواکتیو، مانند  $^{99m}\text{Tc}$  که انتهای N آنها با ایمینودی استیک اسیدها، استخلاف شده است (HIDA، DISIDA، DIDA، و غیره) حتی در حضور افزایش خفیف تا متوسط بیلی روبین سرم نیز به سرعت از خون استخراج شده و در غلظت های بالا به درون درخت صفراوی دفع می شوند. ناتوانی در تصویرنگاری از کیسه صفرا در صورتی که مجاری صفراوی قابل رؤیت شده باشند، ممکن است بر انسداد مجرای سیستیک، کله سیستیت حاد یا مزمن، یا نبودن این عضو به علت جراحی دلالت نماید. بیشترین کاربرد چنین اسکن هایی در تشخیص کله سیستیت حاد است.

**علایم بیماری سنگ کیسه صفرا** سنگ های کیسه صفرا معمولاً از طریق ایجاد التهاب یا انسداد به دنبال مهاجر تشان به درون مجرای سیستیک یا CBD ایجاد علامت می کنند. اختصاصی ترین و مشخص کننده ترین علامت بیماری سنگ کیسه صفرا، کولیک صفراوی است که به صورت درد ثابت و معمولاً طولانی مدت ظاهر می شود (دنباله مطالب). انسداد مجرای سیستیک یا CBD توسط یک سنگ، باعث افزایش فشار درون مجرای داخلی و اتساع این عضو احشایی می شود، به نحوی که با انقباضات مکرر صفراوی قابل رفع نمی باشد. درد احشایی حاصله، مشخصاً به صورت درد یا احساس پُری شدید و مداومی در اپی گاستر یا ربع فوقانی راست (RUQ) شکم می باشد که غالباً به ناحیه بین دو کتف، کتف راست، یا شانه تیر می کشد.

کولیک صفراوی به طور کاملاً ناگهانی شروع می شود و ممکن است به مدت ۳۰ دقیقه تا ۵ ساعت با شدت زیاد ادامه داشته، به تدریج یا به سرعت فروکش نماید. درد این بیماری بیشتر حالت پایدار دارد تا متناوب، بنابراین واژه کولیک نام مناسبی برای آن نیست، هر چند به طور گسترده استفاده می شود. اگر حمله درد صفراوی بیش از ۵ ساعت طول بکشد باید به کوله سیستیت حاد مشکوک شد (دنباله مطالب). تهوع و استفراغ غالباً حملات کولیک صفراوی را همراهی می کنند. سطح سرمی بالایی از بیلی روبین و/یا آلکالن فسفاتاز، حکایت از وجود سنگ در مجرای مشترک دارد. وجود تب یا

جدول ۲-۳۶۹ ارزیابی تشخیصی کیسه صفرا		
مزایای تشخیصی	محدودیت‌های تشخیصی	ملاحظات
<b>سونوگرافی کیسه صفرا</b>		
سریع است	گاز روده	شیوه برگزیده برای ردیابی سنگ‌ها
شناسایی دقیق سنگ‌های کیسه صفرا	جاقی بسیار شدید	
( $<95\%$ )	آسیت	
اسکن همزمان کیسه صفرا، کبد، مجاری صفراوی، لوزالمعده		
اسکن در "زمان حقیقی" ارزیابی حجم و قابلیت انقباض کیسه صفرا را امکان‌پذیر می‌سازد.		
زردی و آبستنی استفاده از آن را محدود نمی‌سازند.		
ممکن است سنگ‌های خیلی کوچک را ردیابی کند.		
<b>رادیوگرافی ساده شکم</b>		
هزینه کم	محصول تشخیصی نسبتاً پایین	یافته‌های باتونگومونیک در: سنگ‌های کلسیفیه کیسه صفرا، صفراوی آهکی، کیسه صفراوی چینی، کوله‌سیستیت آمفیزمانو، ایلئوس ناشی از سنگ کیسه صفرا.
به سهولت قابل دسترسی است	؟ منع استعمال در آبستنی	
<b>اسکن‌های رادیوایزوتوپ (HIDA, DIDA, و غیره)</b>		
شناسایی دقیق انسداد مجرای سیستیک	؟ منع استعمال در آبستنی	مورد لزوم برای تأیید موارد مشکوک به کوله‌سیستیت حاد؛ در کوله‌سیستیت مزمن از حساسیت و ویژگی کمتری برخوردار است؛ در تشخیص کوله‌سیستونایتری بلون سنگ سودمند است؛ به ویژه اگر همراه با CCK جهت ارزیابی تخلیه کیسه صفرا انجام شود.
ارزیابی همزمان مجاری صفراوی	بیلی‌روبین سرم $< 2.0-3.0 \mu\text{mol/L}$ ( $6-12 \text{mg/dL}$ )	
	کوله‌سیستوگرام قدرت تفکیک پایینی دارد	

#### 1) real-time scanning

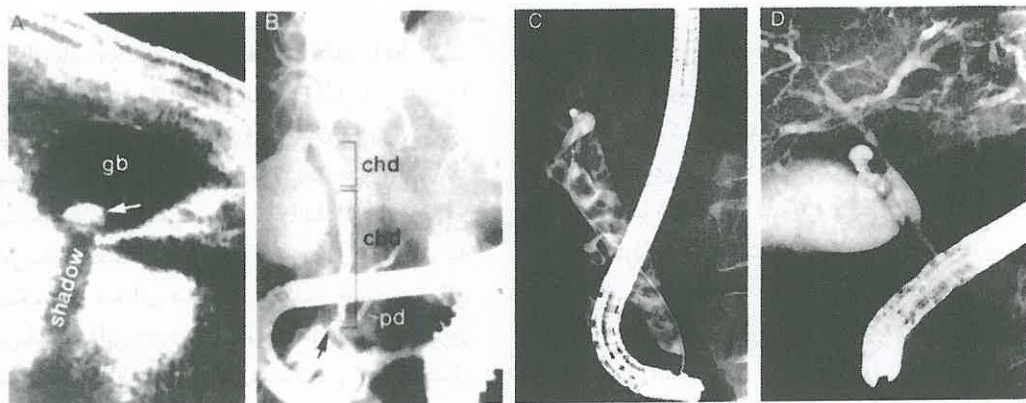
اختصارات: CCK، کوله‌سیتوکلین

مبتلایان به سنگ‌های بدون علامت کیسه صفرا کاملاً اندک است (مراجعه به مبحث بالا). بدین ترتیب توصیه برای کوله‌سیستکتومی در یک بیمار مبتلا به سنگ کیسه صفرا احتمالاً باید مبتنی بر ارزیابی سه عامل باشد: (۱) وجود علائمی که آنچنان مکرر یا شدید باشند که با روال عمومی روزمره زندگی بیمار تداخل کنند؛ (۲) وجود یک عارضه قبلی بیماری سنگ کیسه صفرا، یعنی سابقه کوله‌سیستیت حاد، پانکراتیت، فیستول سنگ کیسه صفرا، و غیره؛ یا (۳) وجود یک بیماری زمینه‌ای که بیمار را مستعد خطر افزایش یافته‌ای از نظر بروز عوارض سنگ کیسه صفرا

اولیه بیش از ۶۰ سال سن داشته‌اند. بیمارانی که دیابت شیرین و سنگ کیسه صفرا دارند ممکن است تا حدی نسبت به بروز عوارض عفونی مستعدتر باشند، اما میزان خطر بروز عوارض عفونی صفراوی در بیماران دیابتی به‌طور کامل مشخص نشده است.

درمان سنگ کیسه صفرا

**درمان جراحی**  
خطر پیدایش علایم یا عوارض مستلزم جراحی در



**شکل ۳۶۹-۲** نمونه هایی از بررسی های اولتراسوند و رادیولوژیک مجاری صفراوی. A. یک بررسی اولتراسوند که نشان دهنده یک کیسه صفراوی متسع حاوی یک سنگ واحد بزرگ (پیکان) می باشد که یک سایه صوتی انداخته است. B. کلانژیوپانکراتوگرافی معکوس از طریق آندوسکوپی (ERCP) که نشان دهنده آناتومی طبیعی مجاری صفراوی است. علاوه بر آندوسکوپ مربوطه و کیسه صفراوی بزرگ قائم انباشته از رنگیزه حاجب، مجرای کبدی مشترک (CHD)، مجرای صفراوی مشترک (CBD)، و مجرای لوزالمعده (PD) نشان داده شده اند. پیکان به آمپول واتر اشاره می کند. C. کلانژیوگرام رتروگرا اندوسکوپی (ERC) که نشان دهنده سنگ مجرای کلدوک می باشد. مجاری صفراوی، گشاد شده و حاوی سنگ های پرتوگذار متعدد می باشند. D. ERCP نشان دهنده کلانژیت اسکروز دهنده. مجرای صفراوی مشترک، نواحی دچار تنگی و باریک شدن را نشان می دهد.

۴۰۰۰ بیمار که تحت کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی قرار گرفته بودند، نکات کلیدی زیر به دست آمده است: (۱) عوارض در نزدیک به ۴٪ از بیماران ایجاد شد؛ (۲) تبدیل روش به لاپاروتومی در ۵ درصد موارد دیده می شود؛ (۳) میزان مرگ و میر به طرز چشمگیری پایین است (یعنی، کمتر از ۰/۱ درصد)؛ و (۴) آسیب دیدگی مجاری صفراوی امری غیر معمول است (یعنی، ۰/۲ تا ۰/۶ درصد). و با کوله سیستکتومی باز، قابل مقایسه است. این داده ها نشان می دهند که چرا کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی، 'استاندارد طلایی' درمان موارد علامت دار سنگ کیسه صفرا شده است.

### درمان طبی - انحلال سنگ کیسه صفرا

در بیماران به دقت گزینش شده ای که کیسه صفراوی واجد کارکرد داشته و سنگ های پرتوگذر یا شفاف (radiolucent) با قطر کمتر از ۱۰ mm دارند، می توان ظرف مدت ۶ ماه تا ۲ سال تقریباً در ۵۰ درصد از بیماران به انحلال کامل دست یافت. به منظور دستیابی به نتایج مطلوب ظرف یک دوره زمانی منطقی، این

نماید (مثلاً، کیسه صفراوی کلسیفیه یا چینی، و/یا یک حمله قبلی کله سیستیت حاد صرف نظر از وضعیت فعلی علائم). همچنین بیمارانی که سنگ های بسیار بزرگ کیسه صفرا دارند (با قطر بیش از ۳ cm) و بیمارانی که کیسه صفرایشان آنومالی مادرزادی داشته و سنگ نیز دارد، را می توان برای کوله سیستکتومی پیشگیرانه مدنظر قرار داد. هر چند سنین جوانی عامل نگران کننده ای در بیماران بدون علامت مبتلا به سنگ کیسه صفرا می باشد، اما امروزه تعداد کمی از صاحب نظران، کوله سیستکتومی روتین را در همه بیماران جوان مبتلا به سنگ خاموش توصیه می کنند. کوله سیستکتومی لاپاروسکوپی یک روش دسترسی حداقل برای بیرون آوردن کیسه صفرا همراه با سنگ هایش می باشد. به علت آن که مدت ماندن بیمار در بیمارستان به میزان چشمگیری با این روش کوتاهتر می شود و کمتر بودن دوره نقاهت و نیز به علت هزینه کمتر، این روش، روش برگزیده برای اکثر بیمارانی است که جهت انجام کوله سیستکتومی اختیاری<sup>۱</sup> ارجاع می شوند.

از چندین بررسی انجام شده بر روی بیش از

صفراوی که به تدریج بدتر می‌شود، آغاز می‌گردد. تقریباً ۶۰ تا ۷۰ درصد از بیماران، ابتلا به حملات قبلی که خودبه‌خود رفع شده‌اند را ذکر می‌کنند. با این وجود، همچنان که حمله مربوطه پیشروی می‌کند درد کوله‌سیستیت حاد در قسمت فوقانی راست شکم، فراگیرتر می‌شود. همانند کولیک صفراوی، درد کوله‌سیستیت حاد ممکن است به ناحیه بین دو کتف، کتف راست یا شانه انتشار یابد. نشانه‌های التهاب صفاقی از قبیل افزایش درد در موقع ضربه‌زدن یا هنگام دم عمیق ممکن است آشکار باشند. بیمار، بی‌اشتها بوده، اغلب تهوع دارد. استفراغ نسبتاً شایع بوده و ممکن است نشانه‌ها و علائم کاهش حجم مایعات رگی و برون‌سلولی ایجاد نماید. بروز زردی در اوایل سیر کوله‌سیستیت حاد نامعمول است اما ممکن است هنگامی که تغییرات التهابی ادم‌دار مربوطه، مجاری صفراوی و گره‌های لنفی در برگیرنده آنها را درگیر نمودند، دیده شود.

تب خفیف بطور مشخص وجود دارد، اما لرز تکان‌دهنده نیز ناشایع نیست. RUQ شکم تقریباً بلااستثنا در لمس حساس است. یک کیسه صفراوی بزرگ‌شده سفت، در یک‌چهارم تا یک‌دوم از بیماران قابل‌لمس می‌باشد. دم عمیق یا سرفه در خلال لمس زیرنده‌ای RUQ، معمولاً باعث افزایش درد و وقفه دمی می‌شود (نشانه مورفی<sup>۱</sup>). حساسیت برگشتی (rebound) موضعی در لمس RUQ شایع است، و همچنین اتساع شکم و کم‌فعالیت (hypoactive) شدن صداهای روده در اثر وجود ایلئوس فلجی شایع‌اند، اما نشانه‌های صفاقی فراگیر و سفتی شکم در غیاب سوراخ‌شدگی (perforation)، معمولاً وجود ندارند. کوله‌سیستیت حاد معمولاً بر اساس یک شرح حال و معاینه فیزیکی مشخص‌کننده، تشخیص داده می‌شود. تریاد ظهور ناگهانی حساسیت در لمس در RUQ، تب، و لکوسیتوز، شدیداً مطرح‌کننده کوله‌سیستیت حاد می‌باشد. بطور تیپیک، لکوسیتوز در محدوده ۱۰,۰۰۰ تا ۱۵,۰۰۰ سلول در هر میکرولیتر، همراه با یک جابجایی به چپ در شمارش افتراقی یافت می‌شود. بیلی‌روبین سرم در کمتر از نیمی از بیماران مختصری بالا می‌رود [کمتر از  $85.5 \mu\text{mol/L}$  ( $5 \text{mg/dL}$ )]. در حالی که حدود ۲۵ درصد از بیماران افزایش متوسطی در آمینوترانسفرازهای سرمی دارند (معمولاً افزایشی به میزان کمتر از پنج برابر). اولتراسوند در ۹۵-۹۰٪ موارد سنگ‌ها را

درمان باید محدود به سنگ‌های پرتوگذر با قطر کمتر از ۵ میلی‌متر باشد. میزان UDCA باید ۱۵-۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، باشد. سنگ‌های بزرگتر از ۱۰ mm به ندرت حل می‌شوند. سنگ‌های پیگمانی به درمان با UDCA پاسخ نمی‌دهند. احتمالاً ۱۰ درصد یا کمتر از مبتلایان به سنگ‌کیسه صفراوی علامت‌دار، کاندید چنین درمانی می‌باشند. با این وجود، علاوه بر مشکل آزاردهنده بروز سنگ‌های راجعه (۳۰ تا ۵۰ درصد طی ۳ تا ۵ سال پیگیری)، عامل محدودکننده دیگر، مصرف یک داروی گران‌قیمت برای یک دوره دوساله است. مزایا و موفقیت کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپیک تا حد زیادی نقش انحلال سنگ‌های کیسه صفرا را تقلیل داده و آن را محدود به بیمارانی نموده‌اند که یا از انجام کوله‌سیستکتومی اختیاری امتناع می‌کنند و یا کاندید انجام آن نیستند. با این وجود، بیماران مبتلا به بیماری سنگ کیسه صفراوی کلاسیک که پس از کله‌سیستکتومی مجدداً دچار سنگ مجاری کولودک می‌شوند، باید تحت درمان طولانی‌مدت با UDCA قرار گیرند.

### کوله‌سیستیت حاد و مزمن

**کوله‌سیستیت حاد** التهاب حاد جدار کیسه صفرا معمولاً به دنبال انسداد مجرای سیستیک توسط یک سنگ رخ می‌دهد. پاسخ التهابی می‌تواند توسط سه عامل برانگیخته شود: (۱) التهاب مکانیکی ایجاد شده از طریق افزایش فشار درون مجرای داخلی و اتساع، که با ایسکمی حاصل از آنها در مخاط و جدار کیسه صفرا همراه می‌باشد، (۲) التهاب شیمیایی ناشی از رهاشدن لیزولیتین (به علت اثر فسفولیپاز بر روی لسیتین موجود در صفرا) و سایر عوامل بافتی موضعی، و (۳) التهاب باکتریال، که ممکن است در ۵۰ تا ۸۵ درصد از مبتلایان به کوله‌سیستیت حاد نقشی ایفا نماید. ارگانیسم‌هایی که با بیشترین فراوانی در این بیماران از طریق کشت صفراوی موجود در کیسه صفرا جدا می‌شوند عبارت‌اند از: اشریشیا کولی، گونه‌های کلبسیلا، گونه‌های استرپتوکوک و گونه‌های کلاستریدیوم. کوله‌سیستیت حاد اغلب به صورت یک حمله درد

کوله‌سیستیت بدون سنگ، به ویژه با تروما یا سوختگی‌های وخیم، با دورهٔ پس از زایمان به دنبال زایمان طول کشیده، و با اعمال جراحی از توپدی و در دورهٔ پس از اعمال جراحی عمدهٔ غیر صفراوی، مرتبط می‌باشد. کوله‌سیستیت بدون سنگ ممکن است دوره‌های طولانی بیش‌خوارند غیر گوارشی<sup>۳</sup> را عارضه‌دار کند. در بعضی از این موارد، ممکن است لجن صفراوی موجود در مجرای سیستم مسؤل ایجاد بیماری باشد. سایر عوامل ایجادکننده عبارت‌اند از: واسکولیت، آدنوکارسینوم مسدودکنندهٔ کیسهٔ صفرا، دیابت شیرین، پیچش کیسه صفرا، عفونت‌های باکتریال "غیر عادی" کیسهٔ صفرا (مثلاً، لیتوسپیرا، استرپتوکوک، سالمونلا، یا ویبرو کله)، و آلودگی انگلی کیسهٔ صفرا. کوله‌سیستیت بدون سنگ همچنین ممکن است به همراه انواع بیماری‌های سیستمیک دیگر (سارکوئیدوز، بیماری قلبی - عروقی، سل، سیفیلیس، اکتینومیکوز) دیده شود.

هرچند تظاهرات بالینی کوله‌سیستیت بدون سنگ از تظاهرات بالینی کوله‌سیستیت ناشی از سنگ، قابل افتراق نمی‌باشند، اما التهاب حاد کیسهٔ صفرا که یک ناخوشی شدید زمینه‌ای را عارضه‌دار نماید، مشخص‌کنندهٔ بیماری بدون سنگ است. اولتراسوند یا CT اسکن که نشان‌دهندهٔ یک کیسهٔ صفراوی بزرگ، سفت، ایستا، بدون سنگ و همراه با شواهد تخلیهٔ ضعیف طی یک دورهٔ زمانی طولانی باشند ممکن است در برخی موارد به لحاظ تشخیصی سودمند باشند. میزان بروز عوارض در کله‌سیستیت بدون سنگ بیشتر از کوله‌سیستیت ناشی از سنگ است. به‌نظر می‌رسد که درمان موفقیت‌آمیز کوله‌سیستیت حاد بدون سنگ عمدتاً به تشخیص زودهنگام و مداخلهٔ زودهنگام جراحی، همراه با توجه موشکافانه به مراقبت‌های پس از عمل بستگی داشته باشد.

**کوله‌سیستوپاتی بدون سنگ<sup>۴</sup>** مختل شدن تحرک کیسه صفرا می‌تواند در بیماران بدون سنگ، ایجاد درد صفراوی راجعه نماید. می‌توان از انفوزیون یک اکتاپیتید از CCK جهت انداه‌گیری کسر تخلیه<sup>۵</sup> کیسهٔ صفرا در خلال

نشان می‌دهد و برای تشخیص نشانه‌های التهاب کیسهٔ صفرا شامل ضخیم شدن دیواره، مایع اطراف کوله‌سیستیک، و اتساع مجاری صفراوی مفید است. اگر مجاری صفراوی بدون قابل‌رویت شدن کیسهٔ صفرا دیده‌شوند، اسکن صفراوی رادیونوکلیدی (مثلاً، HIDA) ممکن است مؤید تشخیص باشد.

در تقریباً ۷۵ درصد از بیمارانی که به طریق طبی درمان می‌شوند، ظرف مدت ۲ تا ۷ روز پس از بستری شدن، علایم حاد فروکش می‌کنند. با این وجود، در ۲۵ درصد از آنها یکی از عوارض کوله‌سیستیت حاد علیرغم درمان محافظه کارانه رخ خواهد داد (قسمت‌های بعدی را ببینید). در این شرایط، مداخلهٔ فوری جراحی لازم است. از بین ۷۵ درصدی که دچار کوله‌سیستیت حاد بوده و علایمشان فروکش می‌کند، حدوداً یک چهارم از این بیماران ظرف مدت ۱ سال دچار عود کله‌سیستیت خواهند شد، و ۶۰ درصد از آنها ظرف مدت ۶ سال دچار دست‌کم یک حملهٔ راجعه خواهند شد. با توجه به سیر طبیعی این بیماری، بهترین راه برای درمان کوله‌سیستیت حاد در صورت امکان، جراحی زودهنگام می‌باشد.

سندرم میریزی<sup>۱</sup> یک عارضهٔ نادر است که به دنبال گیر کردن سنگ صفراوی در مجرای سیستمیک یا گردن کیسه صفرا ایجاد می‌شود، سنگ فوق باعث فشار بر مجرای صفراوی مشترک (CBD) و در نتیجه انسداد و زردی می‌شود. در اولتراسونوگرافی، وجود سنگ‌ها در بیرون از مجرای کبدی تأیید می‌شود. کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگراวด اندوسکوپی (ERCP) (شکل ۲۸-۳۶۹)، کلانژیوگرافی ترانس‌هیپاتیک پوستی (PTC) یا کلانژیوپانکراتوگرافی با رزونانس مغناطیسی (MRCP) معمولاً اثر فشاری بارز خارجی بر CBD را نشان می‌دهند. جراحی شامل درآوردن مجرای سیستمیک، کیسهٔ صفراوی بیمار، و سنگ گیر کرده می‌باشد. تشخیص پیش از عمل سندرم میریزی، از جهت آسیب نرساندن به CBD مهم است.

**کوله‌سیستیت بدون سنگ<sup>۲</sup>** در ۵ تا ۱۰ درصد از مبتلایان به کوله‌سیستیت حاد، سنگ‌هایی که مجرای سیستمیک را مسدود کرده باشند در هنگام جراحی یافت نمی‌شوند. در بیش از ۵۰ درصد از این قبیل موارد، یک توجیه زمینه‌ای برای التهاب بدون سنگ یافت نمی‌شود. افزایش خطر بروز

1- Mirizzi's syndrome  
2- acalculous  
3- parental hyperalimentation  
4- acalculous cholecystopathy  
5- ejection fraction

صفر باشد. وجود باکتریها در صفر در بیش از یک چهارم از مبتلایان به کوله سیستیت مزمن دیده می شود. وجود صفرای عفونی شده در یک فرد مبتلا به کوله سیستیت مزمن که قرار است تحت کله سیستکتومی اختیاری قرار گیرد، احتمالاً اندکی خطر عمل را افزایش می دهد. کوله سیستیت مزمن ممکن است سالها بدون علامت باشد، ممکن است به سمت بیماری علامتدار کیسه صفر یا کوله سیستیت حاد پیشرفت نماید، یا ممکن است با عوارض خود را نشان دهد (قسمت های بعدی را ببینید).

**عوارض کوله سیستیت • آمپیم<sup>۱</sup> و هیدروپس<sup>۲</sup> کیسه صفر** معمولاً ناشی از پیشرفت کوله سیستیت حاد همراه با انسداد پابرجای مجرای سیستیک، به سمت بروز عفونت سوار شده با یک ارگاناسم باکتریال چرکزا در صفرای راکد می باشد. تابلوی بالینی مشابه تابلوی کلانژیت می باشد و با تب بالا، درد شدید در RUQ، لکوسیتوز چشمگیر، و اغلب، خستگی مفرط همراه است. آمپیم کیسه صفر با خطر بالایی از نظر بروز سپسیس گرم منفی و/ یا سوراخ شدگی همراه است. به محض آن که این تشخیص مورد ظن قرار گرفت، مداخله جراحی فوری همراه با پوشش مناسب آنتی بیوتیکی ضروری است.

هیدروپس یا موکوسل کیسه صفر نیز ممکن است ناشی از انسداد طولانی مدت مجرای سیستیک، معمولاً با یک سنگ بزرگ واحد، باشد. در این مورد، مجرای داخلی مسدود شده کیسه صفر با گذشت زمان به تدریج توسط موکوس (موکوسل) یا توسط یک ترانسودای شفاف (هیدروپس) که توسط سلول های اپی تلیالی مخاط تولید می شود، متسع می گردد. یک توده قابل رؤیت، به راحتی قابل لمس، و غیر تندر که اغلب از RUQ به درون حفره ایلیاک راست گسترش می یابد، ممکن است در معاینه فیزیکی یافت شود. بیماری که هیدروپس کیسه صفر دارد غالباً بدون نشانه باقی می ماند، هرچند درد مزمن RUQ نیز ممکن است رخ دهد. کوله سیستکتومی اندیکاسیون دارد، چرا که آمپیم، سوراخ شدگی، یا گانگرن ممکن است این وضعیت را دچار عارضه نمایند.

کوله سینتی گرافی<sup>۱</sup> استفاده نمود. یافته های جراحی شامل اختلالاتی مانند کوله سیستیت مزمن، هیپر تروفی ماهیچه ای کیسه صفر، و/ یا باریک شدن چشمگیر مجرای سیستیک می باشند. بعضی از این بیماران ممکن است از پیش مبتلا به یک بیماری کیسه صفر بوده باشند. معیارهای زیر را می توان جهت شناسایی مبتلایان به کوله سیستوپاتی بدون سنگ به کار برد: (۱) وجود حملات راجعه ای از درد تیپیک RUQ که مشخص کننده درد مجاری صفراوی باشد، (۲) وجود CCK کوله سینتی گرافی غیر طبیعی که نشان دهنده کسر تخلیه کمتر از ۴۰ درصد برای کیسه صفر باشد، و (۳) انفوزیون CCK درد بیمار را باز آفرینی نماید. یک سر نخ دیگر می تواند کشف یک کیسه صفری بزرگ در بررسی با اولتراسوند باشد. سرانجام، باید خاطر نشان ساخت که اختلال کارکرد اسفنکتر اودی نیز می تواند باعث بروز درد راجعه RUQ و ناهنجاری هایی در CCK - سینتی گرافی شود.

**کوله سیستیت آمفیزماتو<sup>۲</sup>** گمان می رود کوله سیستیت موسوم به آمفیزماتو با کوله سیستیت حاد (با یا بدون سنگ) آغاز می شود و به دنبال آن، ایسکمی یا گانگرن جدار کیسه صفر و عفونت توسط ارگاناسم های تولیدکننده گاز رخ می دهند. باکتری هایی که با بیشترین فراوانی در این شرایط کشت می شوند عبارت اند از: بیهوازی ها، از قبیل کستریدایوم ولشی<sup>۳</sup> یا کستریدایوم پرفرنزئیس<sup>۴</sup>، و هوازی ها، از قبیل اشریشیا کولی. این بیماری با بیشترین فراوانی در مردان سالخورده و در مبتلایان به دیابت شیرین دیده می شود. تظاهرات بالینی آن اساساً از تظاهرات بالینی کوله سیستیت غیرگازی قابل افتراق نیستند. این بیماری معمولاً در عکس ساده شکم از طریق مشاهده گاز در درون مجرای داخلی کیسه صفر، که به درون جدار کیسه صفر رخنه کرده و یک حلقه گازی تشکیل می دهد، یا وجود گاز در بافت های دور کیسه صفر، تشخیص داده می شود. میزان مرگ و میر و ابتلا در کوله سیستیت آمفیزماتو چشمگیر می باشد. مداخله فوری جراحی در ترکیب با آنتی بیوتیک های مناسب ضروری است.

**کوله سیستیت مزمن** التهاب مزمن جدار کیسه صفر تقریباً همیشه با وجود سنگ کیسه صفر مرتبط می باشد و گمان می رود ناشی از حملات مکرر کوله سیستیت تحت حاد یا حاد یا ناشی از تحریک مکانیکی پابرجای جدار کیسه

1- cholecintigraphy

2- Emphysematous cholecystitis

3- C. welchii

4- C. perfringens

5- empyema

6- hydrops

مربوطه می‌باشد.

ایلتوس ناشی از سنگ کیسه صفرا به انسداد مکانیکی روده در اثر ورود یک سنگ بزرگ کیسه صفرا به درون مجرای روده اطلاق می‌شود. سنگ معمولاً از طریق یک فیستول بین کیسه صفرا و روده که در محاذات دوازدهه قرار دارد، وارد دوازدهه می‌شود. محل انسداد ایجاد شده توسط سنگ‌گیر افتاده کیسه صفرا، معمولاً در یچه ایلتوسکال است، مشروط بر این که قطر داخلی قسمت‌های ابتدایی تر روده باریک طبیعی باشد. اکثر بیماران، سابقه‌ای از علایم قبلی مرتبط با مجاری صفراوی یا سابقه‌ای از شکایات مطرح‌کننده کوله سیستیت حاد یا پیدایش فیستول نمی‌دهند. گمان می‌رود سنگ‌های بزرگ با قطر بیش از ۲٫۵ cm از طریق فرسایش تدریجی از خلال فوندوس کیسه صفرا، زمینه‌ساز تشکیل فیستول می‌گردند. موارد تأییدکننده تشخیص گهگاه ممکن است در عکس ساده شکم (مثلاً، انسداد روده باریک همراه با وجود گاز در درخت صفراوی و یک سنگ کلسیفیه نابجای کیسه صفرا) یا به دنبال یک بررسی رادیوگرافیک به عمل آمده از قسمت فوقانی مجرای گوارش (فیستول کیسه صفرا - دوازدهه‌ای همراه با انسداد روده باریک در محل دریچه ایلتوسکال) یافت شوند. لا پاروتومی همراه با درآوردن سنگ (یا هل دادن و پیش راندن آن به درون کولون) هنوز هم روش برگزیده جهت رفع انسداد است. تخلیه سنگ‌های بزرگ موجود در درون کیسه صفرا نیز باید انجام شود. در کل، باید کیسه صفرا و اتصالات آن به روده‌ها را به حال خود گذاشت.

#### صفرای آهکی (شیرکلسیم)<sup>۳</sup> و کیسه صفرای چینی<sup>۴</sup>

نمک‌های کلسیم ممکن است با چنان غلظتی به درون مجرای داخلی کیسه صفرا ترشح شوند که برای ایجاد رسوب کلسیم و کدورت منتشر و محو صفرا یا ایجاد یک اثر لایه‌ای در عکس ساده شکم کافی باشد. این صفرا که به صفرای آهکی یا صفرای شیر کلسیم موسوم است معمولاً از نظر بالینی بی‌ضرر است، اما انجام کوله سیستکتومی توصیه می‌شود؛ به خصوص وقتی که در یک کیسه صفرای مبتلا به هیدروپس دیده می‌شود. در موردی که به کیسه صفرای چینی معروف است، ته‌نشینی نمک‌های کلسیم در درون جدار کیسه صفرای که دچار التهاب مزمن می‌باشد، ممکن

گانگرن و سوراخ‌شدگی گانگرن کیسه صفرا ناشی از ایسکمی جدار آن و نکروز بافتی پراکنده یا کامل می‌باشد. بیماری‌های زمینه‌ای اغلب عبارت‌اند از: اتساع چشمگیر کیسه صفرا، واسکولیت، دیابت شیرین، آمپییم، یا پیچش کیسه صفرا که منجر به انسداد سرخرگی شود. گانگرن معمولاً زمینه‌ساز سوراخ‌شدگی کیسه صفرا است، اما سوراخ‌شدگی ممکن است در کوله سیستیت مزمن بدون علایم هشداردهنده شوم نیز دیده شود. سوراخ‌شدگی‌های موضعی<sup>۱</sup> معمولاً توسط اومنتوم یا توسط چسبندگی‌های ایجاد شده در اثر التهاب راجعه کیسه صفرا محصور می‌شوند. بروز عفونت سوار شده با کتریال در محتویات محصور شده کیسه صفرا، منجر به تشکیل آبسه می‌شود. بهترین کار برای درمان اکثر بیماران، کوله سیستکتومی است، اما برخی بیماران شدیداً ناخوش را می‌توان با کوله سیستوستومی و درناژ آبسه مربوطه درمان نمود. سوراخ‌شدگی باز<sup>۲</sup> شیوع کمتری داشته اما با میزان مرگ‌ومیری معادل تقریباً ۳۰٪ مرتبط است. این قبیل بیماران ممکن است هنگامی که فشار کیسه صفرای متسع شده، رفع می‌شود [در اثر سوراخ‌شدگی] دچار تسکین گذرا و ناگهانی درد RUQ شوند؛ به دنبال این امر، نشانه‌های پریتونیت فراگیر پدیدار می‌شوند.

**تشکیل فیستول و ایلتوس ناشی از سنگ کیسه صفرا**  
تشکیل فیستول به درون یکی از اندام‌های مجاور چسبیده به جدار کیسه صفرا، ممکن است ناشی از التهاب و تشکیل چسبندگی باشد. فیستول‌هایی که به درون دوازدهه سر باز می‌کنند از همه شایع‌تراند، و به دنبال آنها به ترتیب فراوانی، فیستول‌های درگیرکننده خم کبدی کولون، معده یا ژژونوم، جدار شکم، و لگنچه کلیوی قرار دارند. فیستول‌های صفراوی - روده‌ای "خاموش" از لحاظ بالینی، که به عنوان یکی از عوارض کوله سیستیت مزمن رخ می‌دهند، در بالغ بر ۵ درصد از بیمارانی که تحت کوله سیستکتومی قرار می‌گیرند یافت می‌شوند. فیستول‌های بدون علامت بین کیسه صفرا و روده گاه ممکن است از طریق مشاهده گاز در درخت صفراوی در عکس‌های ساده شکم تشخیص داده شوند. بررسی‌های انجام شده با ماده حاجب باریوم یا آندوسکوپی قسمت فوقانی مجرای گوارش یا کولون ممکن است فیستول مربوطه را نمایان سازند. درمان در بیمار علامتدار معمولاً مشتمل بر کوله سیستکتومی، تجسس CBD، و بستن مجرای فیستولی

1- localized perforations      2- free perforation

3- limey bile (milk of calcium)

4- porcelain gallbladder

وخیم و تهدیدکنندهٔ حیات و پس از شکست رژیم‌های درمانی دیگر استفاده شوند (فصل ۱۸۶). عوارض بعد از عمل، شامل عفونت زخم، تشکیل آبسه، یا سپسیس، در بیمارانی که با آنتی‌بیوتیک درمان می‌شوند، کاهش می‌یابد.

### درمان جراحی

زمان‌بندی بهینهٔ مداخلهٔ جراحی در مبتلایان به کوله‌سیستیت حاد به تثبیت وضع (stabilization) بیمار بستگی دارد. واضح است که گرایش به سمت انجام زودهنگام‌تر جراحی می‌باشد، و این امر تا حدی به علت تقاضاهایی است که برای کوتاه‌تر شدن مدت اقامت در بیمارستان وجود دارند. کوله‌سیستکتومی یا کوله‌سیستوستومی اورژانس احتمالاً در اکثر بیمارانی که وجود یکی از عوارض کوله‌سیستیت حاد از قبیل آمپیم، کوله‌سیستیت آمفیژماتو، یا سوراخ‌شدگی در آنها مورد ظن بوده یا مورد تأیید قرار گرفته است، مناسب است. بیماران مبتلا به کوله‌سیستیت حاد غیرعارضه‌دار، باید تحت کوله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انتخابی (elective) زودهنگام به طور ایده‌آل ظرف ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تشخیص بیماری قرار گیرند. میزان عوارض جراحی در بیمارانی که تحت کوله‌سیستکتومی زودهنگام قرار می‌گیرند در مقایسه با بیمارانی که تحت کوله‌سیستکتومی تأخیری (بیشتر از ۶ هفته پس از تشخیص) قرار می‌گیرند، افزایش نمی‌یابد. احتمالاً بهترین کار آن است که مداخلهٔ جراحی تأخیری را برای بیماران زیر نگاه‌داریم: (۱) بیمارانی که در آنها وضعیت کلی طبی، خطر غیرقابل‌قبولی را بر جراحی زودهنگام تحمیل می‌کند و (۲) بیمارانی که در آنها تشخیص کوله‌سیستیت حاد مورد تردید است. کوله‌سیستکتومی زودهنگام (ظرف ۷۲ ساعت)، درمان برگزیده برای اکثر مبتلایان به کوله‌سیستیت حاد می‌باشد. آمار مرگ‌ومیر برای کوله‌سیستکتومی فوری در اکثر مراکز ۱ تا ۳ درصد است، در حالی که خطر مرگ‌ومیر برای کوله‌سیستکتومی اختیاری یا زودهنگام در بیماران زیر ۶۰ سال قریب به ۰/۵ درصد است. البته، خطرات عمل در صورت وجود بیماری‌های

است در عکس سادهٔ شکم ردیابی شود. انجام کوله‌سیستکتومی در همهٔ مبتلایان به کیسهٔ صفراوی چینی عاقلانه است، زیرا در درصد بالایی از موارد به‌نظر می‌رسد که این یافته با پیدایش کارسینوم کیسهٔ صفرا مرتبط می‌باشد.

### کوله‌سیستیت حاد

#### درمان

### درمان طبی

هر چند مداخلهٔ جراحی همچنان درمان اصلی کوله‌سیستیت حاد و عوارض آن است، اما ممکن است پیش از انجام کوله‌سیستکتومی، یک‌دورهٔ پایدارسازی درون بیمارستانی مورد نیاز باشد. دریافت خوارکی حذف می‌شود، ساکشن با لولهٔ بینی-معدی ممکن است اندیکاسیون داشته باشد، و کاهش حجم برون‌سلولی و ناهنجاری‌های الکترولیتی اصلاح می‌شوند. معمولاً مپریدین یا داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) جهت تسکین درد (analgesia) به کار برده می‌شوند چرا که این داروها ممکن است در مقایسه با داروهایی از قبیل مورفین، اسپاسم کمتری در اسفنکتر اودی ایجاد نمایند. درمان آنتی‌بیوتیکی درون‌سیاهرگی معمولاً در مبتلایان به کوله‌سیستیت حاد شدید اندیکاسیون دارد، گو اینکه عفونت باکتریال سوار شده بر صفرا ممکن است در مراحل اولیه فرآیند التهابی مربوطه رخ نداده باشد. درمان آنتی‌بیوتیکی معطوف به ارگان‌سیم‌هایی است که احتمال وجودشان بیش از بقیه است؛ از جمله اشرشیا کولی، گونه‌های کلبسیلا و گونه‌های استرپتوکوکوس. آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر عبارت‌اند از: اورئیدوپنی‌سیلین‌ها<sup>۱</sup> مانند پپراسیلین یا مزلوسیلین، آمپی‌سیلین سولباکتام، سیپروفلوکساسین، موکسی‌فلوکساسین و سفالوسپورین‌های نسل سوم. پوشش بی‌هوازی‌ها با دارویی نظیر مترونیدازول در موارد مشکوک به کوله‌سیستیت آمفیژماتو یا گانگرنی ضروری است. ایمی‌پنم و مروپنم، آنتی‌بیوتیک‌های وریدی با قدرتی هستند و کل طیف باکتریهای ایجادکننده کلانزیت صعودی را پوشش می‌دهند. با این حال، این داروها صرفاً باید برای عفونت‌های بسیار

کوله‌سیستیت در بیمار، پس از کوله‌سیستکتومی غالباً به وجود بیماری در قسمت باقیمانده طویل ( $1\text{ cm} <$ ) مجرای سیستیک نسبت داده می‌شود (سندرم قسمت باقیمانده مجرای سیستیک). با این وجود، تجزیه و تحلیل دقیق نشان می‌دهد که در تقریباً همه بیماران که در ابتدا گمان می‌رفت این مجموعه از علایم در آنها ناشی از وجود قسمت باقیمانده طویل مجرای سیستیک می‌باشد، شکایات پس از کوله‌سیستکتومی، قابل انتساب به علل دیگر می‌باشند. بر همین اساس، باید دقت چشمگیری به عمل آید تا نقش احتمالی سایر عوامل در ایجاد علایم پس از کوله‌سیستکتومی بررسی شود، پیش از آن که آنها را به سندرم قسمت باقیمانده مجرای سیستیک منسوب نماییم.

**اختلال کارکرد پایلا، تنگی پایلا، اسپاسم اسفنکتر اودی و اختلال حرکت صفرا** علایم کولیک صفراوی همراه با نشانه‌های انسداد صفراوی ادواری راجعه ممکن است در اثر کوله‌سیستوپاتی بدون سنگ، تنگی پایلا، اختلال کارکرد پایلا، اسپاسم اسفنکتر اودی، و اختلال حرکت صفراوی ایجاد شوند. گمان می‌رود تنگی پایلا (papillary stenosis) ناشی از التهاب حاد یا مزمن پایلا یا واتر یا ناشی از هیپرپلازی غده‌ای قطعه پایلا باشد. پنج معیار جهت تعریف تنگی پایلا به کار گرفته شده‌اند: (۱) درد قسمت فوقانی شکم، معمولاً در RUQ یا اپی‌گاستر، (۲) آزمونه‌های کبدی غیرطبیعی، (۳) گشادشدگی مجرای صفراوی مشترک در بررسی با ERCP، (۴) درناژ تأخیری (بیش از ۴۵ دقیقه) ماده حاجب از مجرا، و (۵) افزایش فشار پایه اسفنکتر اودی، یافته‌ای که ممکن است صرفاً از اهمیتی جزئی برخوردار باشد. یکی از روش‌های سودمندی که به جای ERCP کارگرفته می‌شود، کلاتژیوگرافی از طریق تشدید مغناطیسی (MRC) می‌باشد، به‌ویژه اگر ERCP و/یا مانومتری صفراوی در دسترس نبوده یا عملی نباشند. بعد از رد اختلال کیسه صفرا بدون سنگ، درمان مشتمل است بر اسفنکتروپلاستی آندوسکوپی یا جراحی، جهت حصول اطمینان از این که قسمت‌های دیستال مجاری صفراوی و مجاری لوزالمعدی - هردو - کاملاً باز می‌باشند. هرچه تعداد معیارهای موجود از بین معیارهای فوق‌الذکر بیشتر باشد،

وابسته به سن در سایر دستگاه‌های عضوی و در صورت وجود عوارض درازمدت یا کوتاه‌مدت بیماری کیسه صفرا افزایش می‌یابند. آن دسته از مبتلایان به کوله‌سیستیت را که شدیداً ناخوش یا ناتوان می‌باشند، می‌توان با کوله‌سیستوستومی و درناژ کیسه صفرا از طریق لوله (tube drainage) درمان نمود. بعد از آن می‌توان انجام کوله‌سیستکتومی اختیاری را به زمان دیگری موکول نمود.

**عوارض پس از کوله‌سیستکتومی** عوارض زودرسی که متعاقب کوله‌سیستکتومی رخ می‌دهند عبارت‌اند از: آتلکتازی و سایر اختلالات ریوی، تشکیل آبسه (اغلب زیردیفراگمی)، خونریزی خارجی یا داخلی، پیدایش فیستول‌های صفراوی - روده‌ای، و نشت صفرا. بروز زردی ممکن است نشان‌دهنده جذب صفرا از یک تجمع درون شکمی به دنبال یک نشت صفراوی یا انسداد مکانیکی CBD توسط سنگ‌های باقی‌مانده، لخته‌های خونی درون مجرای، یا فشار خارجی باشد.

روی هم رفته، کوله‌سیستکتومی عمل جراحی بسیار موفقیت‌آمیزی است که در ۷۵ تا ۹۰ درصد از بیماران باعث تسکین و رفع کامل یا نزدیک به کامل علایم پیش از عمل می‌شود. شایعترین علت پابرجا ماندن علایم، پس از کوله‌سیستکتومی عبارت است از یک اختلال برون‌صفراوی شناسایی نشده (مثلاً، ازوفایت رفلاکسی، زخم پپتیک، پانکراتیت، یا - اغلب - سندرم روده تحریک‌پذیر). با این وجود، در درصد کمی از بیماران وجود یک اختلال در مجاری صفراوی برون‌کبدی ممکن است منجر به پابرجا ماندن علایم گردد. این اختلالات که به سندرم‌های پس از کوله‌سیستکتومی<sup>۱</sup> معروف می‌باشند ممکن است ناشی از موارد زیر باشند: (۱) تنگ‌شدگی‌های مجاری صفراوی، (۲) وجود سنگ‌های صفراوی باقی‌مانده، (۳) سندرم قسمت باقیمانده مجرای سیستیک<sup>۲</sup>، (۴) تنگی یا اختلالات حرکت اسفنکتر اودی، یا (۵) اسهال یا گاستریت ناشی از نمک‌های صفراوی.

**سندرم قسمت باقیمانده مجرای سیستیک** در غیاب سنگ‌های باقی‌مانده قابل آشکارسازی از طریق کلاتژیوگرافی، وجود علایمی مشابه درد صفراوی یا

1- postcholecystectomy syndromes

2- cystic duct stump syndrome

مدفوعی از کولون (عمدتاً از کولون راست)، مدت زمان عبور مواد از روده را کوتاه می‌کند و در نتیجه، باعث افزایش برون‌ده اسیدهای صفراوی کولون و تغییر ترکیب اسیدهای صفراوی به سمت اسیدهای صفراوی ثانویه ایجادکننده اسهال مثل دزوکسی‌کولیک اسید، می‌گردد. در صورتی که اسهال شدید باشد (یعنی دفع مدفوع آبکی، ۳ بار یا بیشتر در هر روز)، می‌توان آن را تحت عنوان اسهال پس از کوله‌سیستکتومی طبقه‌بندی نمود که این حالت در ۱۰-۵ درصد بیماران که تحت کوله‌سیستکتومی انتخابی قرار می‌گیرند، رخ می‌دهد. درمان با داروی جاذب اسیدهای صفراوی، مانند کلستیرامین یا کلستپول<sup>۱</sup>، غالباً در تخفیف اسهال مشکل‌ساز، مؤثر است.

### کله‌سیستوزهای هیپرپلاستیک

اصطلاح کله‌سیستوزهای هیپرپلاستیک<sup>۲</sup> به‌منظور دلالت بر گروهی از اختلالات کیسه صفرا به کار می‌رود که مشخصه آنها، تکثیر بیش از حد اجزای بافتی طبیعی است.

مشخصه آدنومیوماتوز<sup>۳</sup>، تکثیر خوش‌خیم اپی‌تلیوم پوششی سطحی کیسه صفرا همراه با تشکیل ساختارهای غده‌ای شکل، سینوس‌های برون‌جداری (extramural)، تنگ‌شدگی‌های عرضی، و/یا تشکیل گرهک فوندوسی ("آدنوم" یا "آدنومیوم") می‌باشد.

مشخصه کلسترولوز<sup>۴</sup> ته‌نشینی غیرطبیعی لیپید، به‌ویژه استرهای کلسترول در داخل ماکروفاژهای لامینا پروپریای جدار کیسه صفرا می‌باشد. در شکل منتشر این بیماری ("کیسه صفراوی توت‌فرنگی شکل"<sup>۵</sup>)، مخاط کیسه صفرا به رنگ قرمز آجری درآمده و لکه‌هایی از لیپید به رنگ زرد روشن آن را خال خال می‌کنند. در شکل ناحیه‌ای آن، "پولیپ‌های کلسترولی" منفرد یا متعدد نمایان می‌باشند که از جدار کیسه صفرا را بیرون زده‌اند. سنگ‌های کلسترولی کیسه صفرا در تقریباً نیمی از موارد یافت می‌شوند. کوله‌سیستکتومی هم در آدنومیوماتوز و هم در کلسترولوز هنگامی که علامت‌دار بوده، یا هنگامی که سنگ‌کیسه صفرا وجود داشته باشد، اندیکاسیون دارد.

شیوع پولیپ‌های کیسه صفرا در جمعیت بزرگسالان حدود ۵٪ است، و در مردها بسیار بیشتر است. در بیماران بدون علامتی که پولیپ‌های کیسه صفرا با قطر کمتر از

احتمال آن که بیمار واقعاً در جاتی از تنگی پایبلا داشته باشد که جهت توجیه تصحیح آن کافی باشد، بیشتر است. عواملی که معمولاً به‌عنوان اندیکاسیون برای انجام اسفنکترتومی در نظر گرفته می‌شوند عبارت‌اند از: (۱) طولانی بودن مدت علائم، (۲) فقدان پاسخ به درمان علامتی، (۳) وجود ازکارافتادگی شدید، و (۴) این که بیمار به‌جای جراحی، اسفنکترتومی را برگزیند (مشروط براین که بیمار به سهم خود درک روشنی از خطرات موجود در هر دو روش داشته باشد).

معیارهایی که برای تشخیص اختلال حرکت اسفنکتر اودی وجود دارند، حتی بیش از معیارهای مربوط به تنگی پایبلا مورد اختلاف نظر می‌باشند. مکانیسم‌های پیشنهادی عبارت‌اند از: اسپاسم اسفنکتر، حساسیت ناشی از عصب‌زدایی (denervation) که منجر به افزایش تونوس می‌شود، و ناهنجاری‌های مربوط به توالی یا بسامد امواج انقباضی اسفنکتری. در مواقعی که ارزیابی جامع، نتواند علت دیگری برای درد آشکار سازد، و هنگامی که معیارهای کلانژیوگرافیک و مانومتريک، مطرح‌کننده تشخیص اختلال حرکت صفراوی می‌باشند، درمان طبی با نیتريت‌ها یا داروهای آنتی‌کولینرژیک جهت شل کردن اسفنکتر به روش فارماکولوژیک، پیشنهاد شده است. اسفنکترتومی آندوسکوپیک (EBS) یا اسفنکتروپلاستی جراحی ممکن است در بیماران که به یک دوره آزمایشی ۲ تا ۳ ماهه درمان طبی پاسخ نمی‌دهند، اندیکاسیون داشته باشد، به‌ویژه اگر فشار پایه اسفنکتر اودی بالا باشد. اسفنکترتومی آندوسکوپیک به عنوان روش انتخابی برای خارج کردن سنگ‌های مجاری صفراوی و سایر اختلالات صفراوی و لوزالمعدی مطرح شده است.

### اسهال و گاستریت ناشی از نمک‌های صفراوی

بیماران پس از کوله‌سیستکتومی ممکن است دچار علائم سوءهاضمه شوند، که به ریفلاکس دوازده‌ای - معدی صفرا نسبت داده شده است. با این وجود، داده‌های محکمی که افزایش میزان بروز گاستریت ناشی از صفرا را به خارج کردن کیسه صفرا به روش جراحی ربط دهند، وجود ندارند. کوله‌سیستکتومی باعث تغییرات پابرجا در جریان مواد در روده می‌شود و این تغییرات، تأثیرات تعدیلی قابل توجهی بر عادات روده‌ای دارند. کوله‌سیستکتومی با تسریع عبور توده

1- colestipol

2- hyperplastic cholecystoses

3- adenomyomatosis

4- cholesterolosis

5- strawberry gallbladder

اولتراسوند، CT شکمی، MRC، یا کلانژیوگرافی تشخیص داده شود. تنها یک سوم از بیماران، تریاد کلاسیک دردشکمی، زردی، و یک توده شکمی را از خود نشان می‌دهند. شناسایی اولتراسونوگرافیک یک کیست مجزا از کیسه صفرا، باید تشخیص کیست کلدوک را در نظر آورد، تشخیصی که می‌توان آن را از طریق نمایان ساختن ورودی مجاری صفراوی برون‌کبدی به درون کیست تأیید نمود. درمان جراحی عبارت است از بریدن و درآوردن "کیست" مربوطه و انجام آناستوموز صفراوی - روده‌ای. در مبتلایان به کیست‌های کلدوک خطر بروز کلانژیوکارسینوم در آینده افزایش می‌یابد.

**گشادی مادرزادی مجاری صفراوی<sup>۱</sup>** گشادشدگی کیستی مجاری صفراوی درون‌کبدی ممکن است مجاری اصلی درون‌کبدی (بیماری کارولی)، مجاری درون‌لوبولی و بین‌لوبولی (فیبروز کبدی مادرزادی)، یا هر دو را درگیر نماید. در بیماری کارولی، تظاهرات بالینی عبارت‌اند از: کلانژیت راجعه، تشکیل آبسه در مجاری مبتلا و در اطراف آنها، و گاهی تشکیل سنگ صفراوی رنگدانه‌ای قهوه‌ای درون قسمت‌های گشادشده مجاری صفراوی درون‌کبدی. سونوگرافی، MRC، و CT اسکن ارزش تشخیصی زیادی در مشاهده انساع مجاری کیستیک و مجاری صفراوی درون‌کبدی دارند. در تلاش برای محدودکردن فراوانی و شدت حملات راجعه کلانژیت، معمولاً درمان مداوم آنتی‌بیوتیکی انجام می‌شود. پیشروی به سمت سیروز صفراوی ثانویه همراه با افزایش فشارخون پورت، انسداد مجاری صفراوی برون‌کبدی، کلانژیوکارسینوم، یا حملات راجعه سپسیس همراه با تشکیل آبسه کبدی شایع می‌باشد.

### سنگ مجرای کلدوک<sup>۲</sup>

**پاتوفیزیولوژی و تظاهرات بالینی** ورود سنگ‌های کیسه صفرا به درون CBD در حدوداً ۱۰ تا ۱۵ درصد از مبتلایان به سنگ‌کیسه صفرا دیده می‌شود. میزان بروز سنگ‌های مجرای مشترک با افزایش سن بیمار افزایش می‌یابد به طوری که بالغ بر ۲۵ درصد از بیماران سالخورده ممکن است در زمان انجام کوله‌سیستکتومی سنگ‌هایی در

۱۰mm دارند، تغییرات چشمگیر اندکی ممکن است طی یک دوره ۵ ساله دیده شود. کوله‌سیستکتومی در این موارد توصیه می‌شود: بیماران علامت‌دار، بیماران بی‌علامت بزرگتر از ۵۰ سال یا کسانی که پولیپ‌های بزرگتر از ۱۰mm دارند، یا وجود پولیپ همراه با سنگ‌های صفراوی یا رشد پولیپ در اولتراسونوگرافی‌های پی‌درپی.

## بیماری‌های مجاری صفراوی

### آنومالی‌های مادرزادی

**آترزی<sup>۱</sup> و هیپوپلازی مجاری صفراوی** ضایعات آترتیک و هیپوپلاستیک مجاری صفراوی برون‌کبدی و مجاری صفراوی اصلی درون‌کبدی، شایعترین آنومالی‌های صفراوی واجد اهمیت بالینی می‌باشند که در شیرخوارگی دیده می‌شوند. تابلوی بالینی آنها تابلوی زردی انسدادی شدید در ماه نخست زندگی، همراه با دفع مدفوع کمرنگ، می‌باشد. چنانچه براساس علایم بالینی، آزمایشگاهی و تصویربرداری، شک به آترزی صفراوی وجود داشته باشد، تشخیص از طریق تجسس جراحی همراه با کلانژیوگرافی حین عمل تأیید می‌شود. حدوداً ۱۰ درصد از موارد آترزی مجاری صفراوی با کلدوکوژژونوستومی رو-ان-وای (roux-en-Y) قابل درمان می‌باشند، و در باقی موارد در تلاش برای برقرارنمودن مجدد مقداری از جریان صفرا، از روش کاسائی<sup>۲</sup> (پورت‌توان‌تروسستومی کبدی) استفاده می‌شود. اکثر بیماران، حتی آنهایی که آناستوموزهای موفقیت‌آمیز صفراوی - روده‌ای دارند، نهایتاً دچار کلانژیت مزمن، فیبروز گسترده کبدی، و افزایش فشارخون پورت می‌شوند.

### کیست‌های کلدوک<sup>۳</sup>

گشادشدگی کیستی ممکن است قسمت آزاد CBD را درگیر نماید (یعنی کیست کلدوک) یا این که ممکن است به صورت تشکیل دیورتیکول در قطعه درون‌دوازدهه‌ای آن تظاهر کند. در وضعیت اخیر، برگشت مزمن شیره لوزالمعده به درون درخت صفراوی، می‌تواند باعث ایجاد التهاب و تنگی در مجاری صفراوی برون‌کبدی شود که این امر به بروز کلانژیت یا انسداد مجاری صفراوی منجر می‌گردد. از آنجایی که این فرآیند ممکن است تدریجی باشد، تقریباً ۵۰ درصد از بیماران با ظهور علایم پس از ۱۰ سالگی مراجعه می‌کنند. این اختلال ممکن است از طریق

1- atresia

2- kasai procedure

3- choledochal cysts

4- Congenital Biliary Ectasia

5- choledocholithiasis

صفرای عفونی شده انجام شود. درمان آندوسکوپیک کلانژیت با کتیرال، به همان اندازه مداخله جراحی، اثربخش است. ERCP همراه با اسفنکترتومی آندوسکوپیک، بی خطر بوده و روش مقدماتی ارجح، هم برای مسجل ساختن تشخیص قطعی و هم برای فراهم نمودن درمان مؤثر، می باشد.

**زردی انسدادی** انسداد تدریجی CBD طی یک دوره چند هفته ای یا چند ماهه معمولاً منجر به بروز تظاهرات اولیه زردی یا خارش، بدون علایم همراه، مانند کولیک صفراوی یا کلانژیت می شود. زردی بدون درد ممکن است در مبتلایان به سنگ مجرای کلدوک دیده شود، اما این تظاهر، بسیار بیشتر مشخص کننده انسداد صفراوی ثانویه به بدخیمی سرلولز المعده، مجاری صفراوی، یا آمپول واتر می باشد.

در بیمارانی که دچار انسداد ثانویه به سنگ مجرای کلدوک هستند، کوله سیستیت مزمن همراه، ناشی از سنگ بسیار شایع است، و کیسه صفرا در این زمینه ممکن است نسبتاً غیر قابل اتساع باشد. فقدان یک کیسه صفراوی قابل لمس در اکثر مبتلایان به انسداد صفراوی ناشی از سنگ های مجاری، اساس قانون کوروآ<sup>۲</sup> است، یعنی این که وجود یک کیسه صفراوی بزرگ شده قابل لمس، بیشتر مطرح کننده انسداد صفراوی ثانویه به یک بدخیمی زمینه ای است تا یک انسداد ثانویه به بیماری سنگ. انسداد صفراوی همچنان که فشار درون مجاری صفراوی بالا می رود، باعث گشادشدگی پیشرونده مجاری صفراوی درون کبدی می شود. جریان صفراوی کبدی سرکوب می شود، و باز جذب و برگشت بیلی روبین کنژوگ به درون جریان خون، منجر به بروز زردی همراه با تیره رنگ شدن ادرار (بیلی روبینوری) و کمرنگ شدن مدفوع (مدفوع بی صفرا [acholic]) می گردد.

وجود سنگ های CBD، باید در هر بیمار مبتلا به کوله سیستیت که سطح سرمی بیلی روبین وی بیش از  $5.5 \mu\text{mol/L}$  ( $0.32 \text{ mg/dL}$ ) است، مورد ظن قرار گیرد. حداکثر سطح بیلی روبین در مبتلایان به سنگ مجرای کلدوک، تقریباً هرگز بالای  $2.6 \mu\text{mol/L}$  ( $0.15 \text{ mg/dL}$ ) نمی باشد، مگر آن که بیماری کبدی یا کلیوی همزمان یا یک عامل دیگر که منجر به هیپر بیلی روبینمی چشمگیر گردد، وجود داشته باشد. سطوح سرمی بیلی روبین معادل  $3.2 \mu\text{mol/L}$  ( $0.2 \text{ mg/dL}$ )

مجاری مشترک خود داشته باشند. سنگ های مجرای رذیابی نشده در حدوداً ۱ تا ۵ درصد از بیماران کوله سیستکتومی شده، در شکم جا گذاشته می شوند. اکثریت قاطع سنگ های مجرای صفراوی، سنگ های کلسترولی می باشند که در کیسه صفرا شکل می گیرند، و سپس از طریق مجرای سیستیک به درون درخت صفراوی برون کبدی مهاجرت می کنند. سنگ های اولیه که جدیداً در درون این مجاری تشکیل می شوند، معمولاً سنگ هایی رنگدانه دار می باشند که در مبتلایان به بیماری های زیر ایجاد می شوند: (۱) وجود انگل های کبدی - صفراوی یا کلانژیت مزمن راجعه؛ (۲) آنومالی های مادرزادی مجاری صفراوی (به ویژه بیماری کارولی)؛ (۳) گشادشدگی، اسکروز، یا تنگ شدگی مجاری؛ یا (۴) نقص در ژن MDR3 (ABCB4) که منجر به اختلال در ترشح فسفولیپید در صفرا می گردد (کله لیتیزیس همراه با سطح فسفولیپید پایین). سنگ های مجاری مشترک ممکن است سالیان سال بدون علامت باقی بمانند، ممکن است خود به خود به درون دوازده دفع شوند، یا (در بیشتر موارد) ممکن است با کولیک صفراوی یا یک عارضه تظاهر نمایند.

**عوارض ● کلانژیت** کلانژیت ممکن است حاد یا مزمن باشد، و علایم، ناشی از التهاب می باشند، که معمولاً مستلزم دست کم انسداد نسبی جریان صفرا می باشد. در حدوداً ۷۵ درصد از مبتلایان به کلانژیت حاد در مراحل اولیه سیر علامت دار بیماری، با کتری ها در کشت صفرا وجود دارند. نمای بالینی مشخص کننده کلانژیت حاد عبارت است از درد صفراوی، زردی، و تب های نيزه ای (spiking) همراه با لرز (تریاد شارکو<sup>۱</sup>). کشت خون غالباً مثبت است، و بطور تیپیک لکوسیتوز وجود دارد. کلانژیت حاد غیر چرکی از همه شایع تر بوده و ممکن است نسبتاً به سرعت، به اقدامات حمایتی و درمان با آنتی بیوتیک ها پاسخ دهد. با این وجود، در کلانژیت حاد چرکی، وجود چرک تحت فشار در یک دستگاه مجرای کاملاً مسدود شده، منجر به بروز علایم مسمومیت شدید - گیجی منتال، با کتریمی، و شوک سپتیک - می شود. پاسخ به تجویز آنتی بیوتیک ها به تنهایی، در این زمینه نسبتاً ضعیف است، آبسه های متعدد کبدی اغلب وجود دارند، و میزان مرگ و میر نزدیک به ۱۰۰٪ است مگر آن که اصلاح فوری ضایعه مسدودکننده به روش آندوسکوپي یا جراحی و درناژ

انسداد صفراوی طولانی همچنین ممکن است با کمبود ویتامین‌های محلول در چربی A، D، E، و K (به درجاتی که به لحاظ بالینی حائز اهمیت باشند) همراه باشد.

**تشخیص و درمان** تشخیص سنگ مجرای کلدوک معمولاً از طریق کلانژیوگرافی داده می‌شود (جدول ۳-۳۶۹)، خواه پیش از عمل و از طریق کلانژیوگرام رتروگرید آندوسکوپی (ERC) (شکل ۲۲-۳۶۹) یا MRCP یا در حین عمل جراحی در هنگام انجام کوله‌سیستکتومی. بالغ بر ۱۵ درصد از بیمارانی که تحت کوله‌سیستکتومی قرار می‌گیرند، دارای سنگ CBD هستند. در صورت شک به وجود سنگ‌های CBD پیش از انجام کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی، رویکرد ارجح عبارت است از ERCP پیش از عمل همراه با پاپیلوتومی آندوسکوپی و بیرون آوردن سنگ. این رویکرد نه تنها باعث تخلیه سنگ می‌شود بلکه آناتومی درخت صفراوی را نیز در ارتباط با مجرای سیستم مشخص می‌کند. در بیماران دارای سنگ کیسه صفرا که واجد هر یک از عوامل خطر زیر هستند، باید به وجود سنگ‌های CBD مشکوک شد: (۱) سابقه‌ای از زردی یا پانکراتیت، (۲) غیرطبیعی بودن آزمون‌های کارکرد کبدی، و (۳) شواهد اولتراسونوگرافیک یا MRCP از یک CBD گشاد شده یا وجود سنگ در این مجرا. یا این که، اگر کلانژیوگرافی حین عمل، نشان‌دهنده وجود سنگ‌های باقی‌مانده باشد، می‌توان ERCP پس از عمل را انجام داد. انتظار می‌رود با بهبود شیوه‌های لاپاروسکوپی، نیاز به انجام ERCP پیش از عمل، بیش از پیش کاهش یابد.

استفاده گسترده از کوله‌سیستکتومی لاپاروسکوپی و ERCP، میزان بروز بیماری عارضه‌دار شده مجاری صفراوی و نیاز به انجام کلدوکولیتوتومی و درناژ مجاری صفراوی با لوله T را کاهش داده است. اسفنکترتومی آندوسکوپی (EBS) و به دنبال آن رد شدن خودبه‌خودی سنگ یا بیرون آوردن سنگ، روش انتخابی در درمان مبتلایان به سنگ‌های مجرای مشترک، به ویژه در بیماران سالخورده یا کسانی که احتمال موفقیت جراحی در آن‌ها پایین است، می‌باشد.

### تروما، تنگی جوشگاهی<sup>۱</sup> و هموبیلی<sup>۲</sup>

اکثر تنگی‌های جوشگاهی خوش‌خیم مجاری صفراوی

یا بیشتر باید احتمال وجود انسداد نئوپلاستیک را در نظر آورند. سطح سرمی آلکالین فسفاتاز در انسداد صفراوی تقریباً همیشه بالا می‌رود. افزایشی در آلکالین فسفاتاز، اغلب مقدم بر بروز زردی بالینی بوده و ممکن است تنها ناهنجاری موجود در آزمون‌های روزمره کارکرد کبدی باشد. ممکن است افزایشی به میزان دو تاده برابر در آمینوترانسفرازهای سرم، به ویژه در ارتباط با انسداد حاد، وجود داشته باشد. به دنبال برطرف شدن فرآیند انسداددهنده، سطح سرمی آمینوترانسفرازها معمولاً به سرعت به حد طبیعی خود باز می‌گردد، در حالی که ممکن است ۱ تا ۲ هفته طول بکشد تا سطح سرمی بیلی‌روبین به حد طبیعی باز گردد. سطح آلکالین فسفاتاز معمولاً به آهستگی کاهش می‌یابد و کاهش آن، کندتر از کاهش بیلی‌روبین سرم است.

**پانکراتیت** شایع‌ترین مورد مرتبطی که در مبتلایان به پانکراتیت حاد غیرالکلی کشف می‌شود، بیماری مجاری صفراوی می‌باشد. شواهد بیوشیمیایی التهاب لوزالمعده، کوله‌سیستیت حاد را در ۱۵ درصد از موارد و سنگ مجرای کلدوک را در بیش از ۳۰ درصد از موارد دچار عارضه می‌نماید، و به نظر می‌رسد عامل مشترک در هر دوی اینها، عبور سنگ‌های کیسه صفرا از طریق مجرای مشترک باشد. وجود پانکراتیت توأم، باید در آن دسته از مبتلایان به علایم کوله‌سیستیت که دچار موارد زیر می‌شوند، مورد ظن قرار گیرد: (۱) درد پشت یا درد در سمت چپ خط وسط شکم، (۲) استفراغ طولانی همراه با ایلئوس فلجی، یا (۳) یک افوزیون پلورال، به ویژه در طرف چپ. درمان جراحی بیماری سنگ کیسه صفرا، معمولاً با رفع پانکراتیت مربوطه، همراه می‌باشد.

**سیروز صفراوی ثانویه** سیروز صفراوی ثانویه، ممکن است انسداد مجرای طولانی با ادواری، یا با بدون کلانژیت راجعه را عارضه‌دار نماید. هرچند این عارضه ممکن است در مبتلایان به سنگ مجرای کلدوک دیده شود، اما در موارد انسداد طولانی ناشی از تنگ‌شدگی یا نئوپلاسم شایع‌تر است. سیروز صفراوی ثانویه پس از مستقر شدن ممکن است حتی پس از اصلاح فرآیند مسدودکننده مربوطه نیز پیش‌رونده باشد، و سیروز کبدی با شدت روزافزون ممکن است منجر به افزایش فشارخون پورت یا نارسایی کبدی و مرگ شود.

اثر وارد آمدن فشار خارجی بر این مجاری ایجاد شود. شایع ترین علت این شکل از زردی انسدادی، کارسینوم سر لوزالمعده می باشد. همچنین ممکن است انسداد مجاری صفراوی به عنوان یکی از عوارض پانکراتیت حاد یا مزمن یا یکی از عوارض درگیری گره های لنفی موجود ناف کبد (porta hepatis)، توسط لنفوم یا کارسینوم متاستاتیک رخ دهد. مورد اخیر، باید از کلسناز ناشی از اشغال وسیع کبد توسط تومور افتراق داده شود.

### پارازیتیسیم کبدی - صفراوی

آلودگی مجاری صفراوی توسط کرم های بالغ یا تخم های آنها ممکن است باعث بروز یک کلانژیت مزمن راجعه چرخز با یا بدون آبسه های متعدد کبدی، سنگ های مجاری، یا انسداد صفراوی گردد. این بیماری نسبتاً نادر است اما در ساکنین جنوب چین و مناطق دیگری از جنوب شرقی آسیا رخ می دهد. ارگانیسیم هایی که با بیشترین شیوع دخیل می باشند عبارت اند از: ترما تودها (کرم های پهن) یا فلوک ها،<sup>۱</sup> شامل کلونورکس سیننسیس<sup>۲</sup>، آپستورکس ویرینی<sup>۳</sup> یا آپستورکس فلینتوس<sup>۴</sup>، و فاسیولا هپاتیکا<sup>۵</sup>. ممکن است مهاجرت درون مجرای آسکاریس<sup>۶</sup> لومبریکوئیدس<sup>۶</sup> بالغ از دوازدهه یا پارگی درون صفراوی کیست های هیداتید کبدی ایجاد شده توسط گونه ای کینوکوکوس<sup>۷</sup> نیز مجاری صفراوی را گرفتار سازد. این بیماری ها از طریق کلانژیوگرافی و وجود تخم های مشخص کننده در بررسی مدفوع تشخیص داده می شوند. در صورت وجود انسداد، درمان برگزیده عبارت است از لا پاروتومی تحت پوشش آنتی بیوتیکی، همراه با تجسس مجرای مشترک و انجام یک شیوه درناژ مجاری صفراوی.

### کلانژیت اسکلروزان<sup>۸</sup>

کلانژیت اسکلروزان اولیه یا ایدیوپاتیک، اختلالی است که مشخصه آن یک فرآیند التهابی پیشرونده اسکلروز دهنده و انسدادی مجاری است که مجاری صفراوی برون کبدی و/یا درون کبدی را درگیر می کند. این ضایعه در تقریباً ۷۵٪ موارد در ارتباط با بیماری التهابی روده (به ویژه کولیت اولسراتیو) رخ می دهد. همچنین ممکن است همراه با پانکراتیت خودایمن،

برون کبدی، ناشی از ضربه جراحی (surgical trauma) بوده و در حدوداً ۱ مورد از هر ۵۰۰ مورد کوله سیستکتومی رخ می دهند. تنگی ها ممکن است با نشت صفرا یا تشکیل آبسه، در دوره بلافاصله پس از عمل خود را نشان داده یا با انسداد صفراوی یا کلانژیت، ۲ سال یا بیشتر پس از وارد شدن ضربه ایجاد کنند، تظاهر نمایند. تشخیص از طریق کلانژیوگرافی از طریق پوست یا کلانژیوگرافی آندوسکوپی یک مسجل می شود. بر سر زدن آندوسکوپی یک تنگ شدگی های مجاری صفراوی، راه مؤثری جهت تعیین ماهیت ضایعه مربوطه بوده و دقیق تر از سیتولوژی صفرا به تنهایی می باشد. در صورت حصول سیتولوژی مثبت بافت پوششی ریزش یافته، تشخیص یک تنگی نئوپلاستیک مسجل می شود. این شیوه در مبتلایان به کلانژیت اسکلروزان اولیه (PSC) که مستعد ابتلا به کلانژیوکارسینوم می باشند، فوق العاده حائز اهمیت است. اصلاح موفقیت آمیز تنگی های غیر PSC مجاری صفراوی به روش جراحی توسط یک جراح زبردست، با آناستوموز مجرا به روده معمولاً امکان پذیر است، هر چند میزان مرگومیر به علت بروز عوارض جراحی، کلانژیت راجعه، یا سیروز صفراوی ثانویه بالا می باشد.

هموبیلی [خونریزی به درون مجاری صفراوی] ممکن است به دنبال وارد آمدن آسیب ضربه ای یا جراحی به کبد یا مجاری صفراوی، پارگی یک آبسه کبدی یا آنوریسیم سرخرگ کبدی به درون مجاری، خونریزی از یک تومور صفراوی یا کبدی، یا عوارض مکانیکی سنگ مجرای کلدوک یا پارازیتیسیم کبدی - صفراوی رخ دهد. هموبیلی همچنین ممکن است از عوارض اقدامات تشخیصی از قبیل نمونه برداری کبدی، PTC، و کاتترگذاری خلال کبدی جهت درناژ صفرا باشد. بیماران اغلب با یک تریاد کلاسیک، متشکل از درد صفراوی، زردی انسدادی، و ملنا یا وجود خون مخفی در مدفوع مراجعه می کنند. گاهی این حالت از طریق شواهد کلانژیوگرافیک وجود لخته خون در درخت صفراوی تشخیص داده می شود، اما ممکن است تأیید توسط آنژیوگرافی گزینشی مورد نیاز باشد. هر چند حملات خفیف هموبیلی ممکن است بدون مداخله جراحی برطرف شوند، اما غالباً بستن رگ خونریزی کننده به روش جراحی لازم می باشد.

### تحت فشار قرار گرفتن مجاری صفراوی از خارج

گاهی ممکن است انسداد نسبی یا کامل مجاری صفراوی در

1- trematodes or flukes

2- clonorchis sinensis

3- opisthorchis viverrini

4- O. felineus

5- Fasciola hepatica

6- Ascaris lumbricoides

7- Echinococcus

8- sclerosing cholangitis

ملاحظات	عوارض	موارد منع استعمال	محدودیت‌های تشخیصی	ارزیابی تشخیصی مجاری صفراوی	جدول ۳-۳۶۹ ارزیابی تشخیصی مجاری صفراوی
ملاحظات	عوارض	موارد منع استعمال	محدودیت‌های تشخیصی	ارزیابی تشخیصی مجاری صفراوی	جدول ۳-۳۶۹ ارزیابی تشخیصی مجاری صفراوی
روشن اولیه برگزیده در ارزیابی انسداد احتمالی مجاری صفراوی	ندارد	ندارد	گاز روده جاقی بسیار شدید آسیت باریوم انسداد نسبی مجاری صفراوی قابل رؤیت شدن ضعف قسمت دستال CBD	اولتراسونوگرافی کبدی - صفراوی سرع است اسکن همزمان GB، کبد، مجاری صفراوی، لوزالمعده شناسایی دقیق مجاری صفراوی گشادشده زردی و آسیتی استفاده از آن را محدود نمی‌کنند هدایت جهت نمونه‌برداری با سوزن ظریف	اولتراسونوگرافی کبدی - صفراوی سرع است اسکن همزمان GB، کبد، مجاری صفراوی، لوزالمعده شناسایی دقیق مجاری صفراوی گشادشده، توده‌ها زردی، گدار، جقاقی، آسیت استفاده از آن را محدود نمی‌سازند تصویر با وضوح بالا هدایت جهت نمونه‌برداری با سوزن نازک
HBUS شوند.	واکنش نسبت به مواد حاجب جهت ارزیابی توده‌های کبدی یا لوزالمعده اندک‌کاسون دارد. روشن برگزیده در ارزیابی انسداد احتمالی مجاری صفراوی، در صورتی که محدودیت‌های تشخیصی مانع از انجام	ندارد	آسیتی تندارد، در صورتی که از این مواد استفاده شود.	نمی‌تواند مداخله درمانی فراهم سازد. هرینه بالا	کلاسیک روشن سودمند برای قابل رؤیت ساختن مجاری لوزالمعده و صفراوی حساسیت عالی در شناسایی گشادشدگی مجاری صفراوی، تنگ‌شدگی صفراوی، و موارد غیرطبیعی داخل مجرا دارد. می‌تواند گشادشدگی یا تنگ‌شدگی مجاری لوزالمعده، تنگی مجاری لوزالمعده، و لوزالمعده دو قسمتی را شناسایی کند.
HBUS شوند.	واکنش نسبت به مواد حاجب جهت ارزیابی توده‌های کبدی یا لوزالمعده اندک‌کاسون دارد. روشن برگزیده در ارزیابی انسداد احتمالی مجاری صفراوی، در صورتی که محدودیت‌های تشخیصی مانع از انجام	ندارد	آسیتی تندارد، در صورتی که از این مواد استفاده شود.	نمی‌تواند مداخله درمانی فراهم سازد. هرینه بالا	کلاسیک روشن سودمند برای قابل رؤیت ساختن مجاری لوزالمعده و صفراوی حساسیت عالی در شناسایی گشادشدگی مجاری صفراوی، تنگ‌شدگی صفراوی، و موارد غیرطبیعی داخل مجرا دارد. می‌تواند گشادشدگی یا تنگ‌شدگی مجاری لوزالمعده، تنگی مجاری لوزالمعده، و لوزالمعده دو قسمتی را شناسایی کند.

جدول ۳-۳۶۹ ارزیابی تشخیصی مجاری صفراوی (ادامه)				
ملاحظات	عوارض	موارد منع استعمال	محدودیت‌های تشخیصی	مرایای تشخیصی
<b>کلاژیوپانکراتوگرام معکوس آندوسکوپی</b>				
کلاژیوپانکراتوگرام برگزیده در:	پانکراتیت	آبستنی	انسداد معدی - دوازدهه‌ای	پانکراتوگرافی همزمان
فقدان مجاری گشاد شده	کلاژیت، سبیس	؟ پانکراتیت حاد	؟ آناسوموز صفراوی - روده‌ای	بهترین رؤیت از قسمت دیستال مجاری صفراوی
؟ بیماری لوزالمعدی، آمبولی، یا معدی -	کیست کاذب عفونی شده	؟ بیماری شدید قلبی -	«روان-وای»	سیتولوژی صفرا یا لوزالمعدی
دوازدهه‌ای	لوزالمعدی	روی		اسفنگتروتومی و بسترون آوردن سنگ به طریق آندوسکوپی
جراحی قبلی صفراوی	سوراخ‌تنگی (نادر)			مانومتری صفراوی
استنکتروتومی آندوسکوپی یک امکان بالقوه درمانی باشد.	هیپوکسمی، اسپیراسیون			
<b>کلاژیوپانکراتوگرام ترانس کیدی از راه پوست</b>				
در صورتی که انجام ERCP ممنوع باشد	خونریزی	آبستنی	مجاری گشاد نشده یا اسکلروز شده	هنگامی که مجاری صفراوی گشاد شده باشند فوق‌العاده موفقیت‌آمیز است.
یا با شکست مواجه شود، اندیکاسیون دارد.	هموبیلی	اختلال انعقادی		
	پریتونیت صفراوی	غیر قابل اصلاح		بهترین رؤیت از قسمت پروگزیمال مجاری صفراوی
	باکتری، سبیس	آسپت بسیار شدید		سیتولوژی اکسپت صفرا
		؟ آبسه کیدی		درناژ خلال کیدی از طریق پوست
<b>سونوگرافی آندوسکوپی</b>				
				حساس ترین روش برای تشخیص سنگ‌های آمبول وائر

توضیحات: GB، کیسه صفرا؛ CBD، مجرای صفراوی منفری؛ HBUS، اولتراسوند کیدی - صفراوی؛ ERCP، کلاژیوپانکراتوگرافی ترانز کیدی؛ آندوسکوپی.

می‌کنند، عبارت‌اند از: سن بالا، غلظت بیلی‌روبین سرم، و تغییرات بافت‌شناختی کبد. کلانژیوکارسینوم در ۲۴ بیمار (۸٪) یافت شد. بیماری التهابی روده، بطور نزدیکی با کلانژیت اسکروزدهنده اولیه همراهی داشت و شیوع آن در جمعیت مورد بررسی، ۸۱٪ بود.

کلانژیت اسکروزان اولیه مجاری کوچک به معنای وجود کلستاز مزمن و شواهد بافت‌شناختی کبدی منطبق با PSC اما در حضور کلانژیوگرافی طبیعی می‌باشد. این بیماری در ۵٪ بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان دیده می‌شود و ممکن است مراحل ابتدایی تر کلانژیت اسکروزان اولیه بوده و پیش‌آگهی درازمدت بسیار بهتری داشته باشد. به هر حال، این بیماران ممکن است به سمت کلانژیت اسکروزان کلاسیک و/یا بیماری مرحله پایانی کبدی پیشرفت کرده و نیاز به پیوند کبدی پیدا کنند.

در مبتلایان به ایدز، کلانژیوپانکراتوگرافی ممکن است نشان‌دهنده دامنه وسیعی از تغییرات مجاری صفراوی و نیز انسداد مجرای لوزالمعدی و گهگاه پانکراتیت باشد (فصل ۲۲۶). به علاوه، ضایعات مجاری صفراوی در ایدز شامل عفونت و تغییرات کلانژیوپانکراتوگرافیک مشابه کلانژیت اسکروزان اولیه می‌باشند. تغییرات مشاهده شده عبارت‌اند از: (۱) درگیری منتشر مجاری صفراوی درون کبدی به تنهایی، (۲) درگیری مجاری صفراوی درون کبدی و برون کبدی، هردو، (۳) تنگی آمپول، (۴) تنگ‌شدگی قسمت درون لوزالمعدی مجرای صفراوی مشترک، و (۵) درگیری مجرای لوزالمعدی. ارگانیسم‌های عفونت‌زای مرتبط عبارت‌اند از: کریپتوسپوریدیوم، میکوباکتریوم آویوم - اینتراسلولار، سیتومگالوویروس، میکروسپوریدیوم‌ها، و ایزوسپورا. به علاوه، کوله‌سیستیت بدون سنگ در بالغ بر ۱۰ درصد از بیماران رخ می‌دهد. اسفکترتومی از طریق ERCP، هرچند خالی از خطر نمی‌باشد، اما باعث تقلیل چشمگیر درد در مبتلایان به تنگی پایپلا مرتبط با ایدز می‌شود. کلانژیت اسکروزدهنده ثانویه ممکن است به عنوان یکی از عوارض درازمدت سنگ مجرای کلدوک، کلانژیوکارسینوم، آسیب ضربه‌ای یا جراحی به مجاری صفراوی، یا فرآیندهای التهابی مجاور رخ دهد.

سندرم‌های فیبرواسکلروز چندکانونی از قبیل فیبروز خلف صفاقی، مدیاستینال، و/یا دور حالب، استرومای ریدل (Riedel's struma)، یا پسودو تومورکاسه چشم دیده شود.

کلانژیت مرتبط با ایمونوگلوبولین G4 (IgG4) یک بیماری مجاری صفراوی بدون علت شناخته شده که به تازگی توصیف شده است و با تظاهرات بیوشیمیایی و کلانژیوگرافیک نیز قابل تشخیص از PSC مشخص می‌شود، و اغلب با پانکراتیت اتوایمیون و سایر بیماری‌های فیبروزدهنده همراه است و با سطح IgG4 بالای سرمی و وجود سلول‌های پلاسمایی IgG4 مثبت در مجاری صفراوی و بافت کبد مشخص می‌شود. برخلاف PSC این بیماری با بیماری التهابی روده مرتبط نبوده و باید در صورت افزایش IgG4 سرمی و بیماری غیرقابل توجیه پانکراس مورد ظن قرار گیرد. گلوکوکورتيكوئیدها درمان انتخابی اول می‌باشند. عود پس از قطع استروئید مخصوصاً در زمینه تنگی‌های پروگزیمال شایع است. درمان طولانی‌مدت با گلوکوکورتيكوئید و/یا آزاتیوپورین ممکن است پس از عود یا پاسخ ناکافی به درمان مورد نیاز باشد (فصل ۳۷۱).

مبتلایان به کلانژیت اسکروزان اولیه اغلب با علائم و نشانه‌های انسداد مزمن یا ادواری مجاری صفراوی مراجعه می‌کنند: دردشکمی در RUQ، خارش، زردی، یا کلانژیت حاد. در اواخر سیر این بیماری، انسداد کامل مجاری صفراوی، سیروز صفراوی ثانویه، نارسایی کبدی، یا افزایش فشارخون پورت همراه با واریس‌های خونریزی‌کننده، ممکن است دیده شوند. تشخیص این بیماری معمولاً از طریق مشاهده تنگی‌های چندکانونی و منتشر، همراه با قطعات طبیعی یا گشادشده، با نمای تسبیحی در کلانژیوگرافی مسجل می‌شود (شکل ۲D-۳۶۹). تکنیک کلانژیوگرافیک برگزیده در موارد مشکوک، MRCP و ERCP است. در صورت مسجل شدن تشخیص کلانژیت اسکروزدهنده، باید جستجو برای یافتن بیماری‌های مرتبط (به ویژه بیماری التهابی مزمن روده) به عمل آید.

یک مطالعه جدید، سیر طبیعی و نتیجه بیماری را در ۳۰۵ بیمار سوئدی تبار مبتلا به کلانژیت اسکروزدهنده اولیه شرح داده است: ۱۳۴ نفر از بیماران (۴۴٪) در زمان تشخیص، بدون علامت بودند و بطوری که پیش‌بینی می‌شد، میزان بقای آنها بطور چشمگیری بیشتر بود. مواردی که به صورت مستقل، پیش‌آگهی ضعیف این بیماری را پیش‌بینی

## رویکرد به بیمار مبتلا به بیماری لوزالمعده

۳۷۰

Darwin L. Conwell  
Norton J. Greenberger  
Peter A. Banks

### ملاحظات کلی

همان گونه که در فصل ۳۷۱ مورد تأکید قرار گرفته است، علل و نیز تظاهرات بالینی پانکراتیت، کاملاً متغیراند. هر چند کاملاً پذیرفته شده است که پانکراتیت غالباً ثانویه به سوءمصرف الکل و بیماری مجاری صفراوی می باشد، اما این بیماری می تواند در اثر مصرف داروها، جهش های ژنتیکی، ضربه، و عفونت های ویروسی نیز ایجاد شود و با اختلالات متابولیک و اختلالات بافت همبند مرتبط می باشد. در حدوداً ۳۰٪ از مبتلایان به پانکراتیت حاد و ۴۰-۲۵٪ از مبتلایان به پانکراتیت مزمن، علت در ابتدا ناشناخته است.

بروز پانکراتیت حاد حدوداً ۳۵-۵ مورد جدید در هر ۱۰۰ هزار نفر سالانه در جهان است و نرخ مرگ و میر حدود ۳ درصد می باشد. میزان بروز پانکراتیت مزمن معادل سالانه ۴-۸ مورد جدید در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر و میزان شیوعی معادل ۴۲-۲۶ مورد در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر می باشد. تعداد بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد و مزمن که در ایالات متحده در بیمارستان بستری می شود در حال افزایش است و تخمین زده می شود که در حال حاضر ۲۷۴۱۱۹ مورد پانکراتیت حاد و ۱۹۷۲۴ پانکراتیت مزمن باشد. در حال حاضر، در ایالات متحده پانکراتیت حاد شایع ترین بیماری دستگاه گوارش می باشد که نیاز به بستری دارد. در مخارج مراقبت بهداشتی، سالانه در حدود ۳ میلیارد دلار برای پانکراتیت حاد و مزمن هزینه می شود. این اعداد احتمالاً به میزان چشمگیری کمتر از میزان بروز و شیوع حقیقی می باشند، چرا که در این بررسی پانکراتیت غیرالکلی تا حد زیادی نادیده گرفته شده است. در کالبدشکافی، میزان شیوع پانکراتیت مزمن در محدوده ۰/۰۴ تا ۵ درصد قرار دارد.

درمان با کلسیرامین ممکن است به کنترل علائم خارش کمک کند، و آنتی بیوتیک ها هنگامی که کلانژیت، تابلوی بالینی را دچار عارضه می نماید، سودمند می باشند. تجویز مکمل های ویتامین D و کلسیم ممکن است به جلوگیری از، تخریب توده استخوانی که غالباً در مبتلایان به کلستاز مزمن دیده می شود، کمک نماید. کارآیی گلوکوکورتیکوئیدها، متوترکسات، و سیکلوسپورین در PSC ثابت نشده است. UDCA با دوز بالا (۲۰ mg/kg)، آزمون های سرمی کبدی را بهبود می بخشد، اما تأثیر آن بر میزان بقا ثابت نشده است. در مواردی که انسداد کامل درجه بالای مجاری صفراوی رخ داده است، (موارد تنگی های غالب) گشادکردن با بالون یا قراردادن استنت، ممکن است مناسب باشد فقط به ندرت مداخله جراحی اندیکاسیون دارد. با این وجود، بروز کلانژیت راجعه یا پیشروی بیش از پیش فرآیند تنگ کننده مربوطه، ممکن است اقدامات انجام شده جهت ایجاد آناستوموز صفراوی - روده ای یا استنت گذاری را دچار عارضه نماید. پیش آگهی نامطلوب است، و میزان متوسط بقا به دنبال تشخیص، ۹ تا ۱۲ سال - صرف نظر از انجام یا عدم انجام درمان - می باشد. چهار متغیر (سن، سطح سرمی بیلی روبین، مرحله بافت شناختی، و وجود بزرگی طحال) میزان بقا را در مبتلایان به کلانژیت اسکروزان اولیه پیش بینی می نمایند و به عنوان مبنای امتیازبندی خطر به کار می روند. کلانژیت اسکروزان اولیه، یکی از شایع ترین اندیکاسیون های پیوند کبد است.

جدول ۱-۳۷۰ آزمون‌هایی که در تشخیص پانکراتیت حاد و مزمن و تومورهای لوزالمعده سودمند می‌باشند

آزمون	مینا	ملاحظات
<b>آنزیم‌های لوزالمعدی موجود در مایعات بدن</b>		
لیپاز سرم	التهاب لوزالمعده منجر به افزایش سطح آنزیم سرم می‌شود	اندازه‌گیری آنزیم، انتخابی برای تشخیص پانکراتیت حاد است.
آمیلاز		
۱. سرم	التهاب لوزالمعده منجر به افزایش سطوح آنزیمی می‌شود	ساده؛ در صورتی قابل اعتماد است که نتایج آزمون سه برابر حداکثر طبیعی باشند.
۲. ادرار	پانکساز کلیوی آمیلاز در پانکراتیت حاد افزایش می‌یابد	به ندرت استفاده می‌شود.
۳. مایع آسیت	از هم گسیختگی غده یا مجرای اصلی لوزالمعده منجر به افزایش غلظت آمیلاز می‌شود.	می‌تواند به نایب کردن منبع آسیت کمک کند؛ موارد مثبت کاذب در انسداد روده و زخم سوراخ شده دیده می‌شوند. می‌توان لیپاز را نیز اندازه‌گیری کرد.
۴. مایع جنب	افزایش جنسی اگزودانیو همراه با پانکراتیت	موارد مثبت کاذب در کارسینوم ریه و سوراخ‌شدگی مری دیده می‌شوند.
<b>بررسی‌های مربوط به ساختار لوزالمعده</b>		
<b>آزمون‌های رادیولوژیک و رادیونوکلئیدی</b>		
۱. عکس ساده شکم	در پانکراتیت حاد و مزمن می‌تواند غیرطبیعی باشد	معمولاً استفاده نمی‌شود.
۲. رادیوگرافی‌های گوارشی فوقانی		معمولاً استفاده نمی‌شود.
۳. اولتراسوند (US)	می‌تواند اطلاعاتی درباره ادم، التهاب، کلسیفیکاسیون، کیست‌های کاذب، و ضایعات توده‌ای فراهم سازد.	ساده، غیرتهاجمی؛ انجام بررسی‌های متوالی کاملاً عملی است؛ در تشخیص سنگ کیسه صفرا مفید است. رؤیت پانکراس به دلیل تداخلات گاز روده‌های مجاور آن، محدود می‌شود.
۴. CT اسکن	رؤیت جزئیات لوزالمعده و ساختارهای پیرامون آن، تجمع مایع پانکراسی، کیست کاذب و میزان تکرور با بیماری بینابینی را امکان‌پذیر می‌سازد.	در تشخیص کلسیفیکاسیون لوزالمعده، مجاری لوزالمعدی گشادشده، و تومورهای لوزالمعده سودمند است؛ ممکن است نتواند ضایعات توده‌ای انتهایی را از ضایعات توده‌ای نئوپلاستیک افتراق دهد.
۵. کلاتریوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی (MRCP)	برای بدست آوردن تصاویر بسیار خوب از سیستم مجرای لوزالمعدی صفراوی، به وسیله یک تکنیک غیرتهاجمی، از روش سه‌بعدی استفاده می‌شود.	به عنوان یک آزمون تشخیصی تا حد زیادی جایگزین ERCP شده است. غیر تهاجمی
۶. اولتراسونوگرافی اندوسکوپی (EUS)	مبدل با توانر بالا که در EUS بکار می‌رود، قادر است تصویری با وضوح بسیار بالا ایجاد کند و تغییرات در مجرا و پارانشیم لوزالمعده را با جزئیات بیشتری نشان دهد.	می‌تواند در ارزیابی سنگ‌های صفراوی، پانکراتیت مزمن و کارسینوم لوزالمعده مورد استفاده قرار گیرد.
۷. ERCP	کانول‌گذاری مجرای لوزالمعدی و مجرای مشترک صفراوی، قابل‌رؤیت‌ساختن دستگاه مجرای لوزالمعدی - صفراوی را میسر می‌سازد.	عمدتاً به عنوان یک روش درمانی مدنظر است. تهاجمی

جدول ۱-۳۷۰ آزمون‌هایی که در تشخیص پانکراتیت حاد و مزمن و تومورهای لوزالمعده سودمند می‌باشند (ادامه)

آزمون	مبنا	ملاحظات
نمونه‌برداری از لوزالمعده با هدایت CT و US	نمونه‌برداری آسپیراسیون از طریق پوست از ضایعات تشکیل دهنده توده پانکراس	محصول تشخیصی بالایی دارد؛ از لاپاروتومی اجتناب می‌شود؛ می‌تواند برای ارزیابی پانکراتیت مزمن، پانکراتیت خود ائمنی و کارسینوم پانکراس به وسیله EUS انجام شود.

## آزمون‌های کارکرد لوزالمعده برون‌ریز

تحریک مستقیم لوزالمعده همراه با آنالیز محتویات نوازدهه

- آزمون سکرین  
سکرین منجر به افزایش برون‌ده شیرۀ لوزالمعده و  $\text{HCO}_3^-$  می‌شود؛ پاسخ ترشچی لوزالمعده با توده کارکردار بافت لوزالمعدی ارتباط دارد.  
حساسیت کافی جهت‌ردیابی بیماری نهفته دارد؛ مستلزم لوله‌گذاری در دوازدهه و فلوروسکوپی از طریق گذاشتن لوله گاستروئودنال است؛ پاسخ آنزیمی طبیعی بخونی تعریف نشده است؛ همپوشانی در پانکراتیت مزمن وجود دارد؛ ظرفیت ترشچی ذخیره‌لوزالمعده زیاد است. در حال حاضر تنها در مراکز معدودی انجام می‌شود.
- آزمون سکرین اندوسکوپی  
نیاز به لوله‌گذاری در دوازدهه وجود ندارد  
حساسیت کافی برای تشخیص بیماری نهفته دارد؛ ارزش اخباری منفی بالا؛ نیازی به لوله‌گذاری و فلوروسکوپی نیست؛ نیازمند تجویز داروهای آرامبخش است.

اندازه‌گیری فرآورده‌های هضم درون مجرای

- اندازه‌گیری کمی جری  
مدفوع  
فقدان آنزیم‌های لیپولیتیک باعث اختلال هضم  
چربی می‌شود  
مرج قابل اعتماد و استاندارد برای تعیین شدت سوءجذب؛ سوءهضم را از سوءجذب افتراق نمی‌دهد.

اندازه‌گیری آنزیم‌های لوزالمعدی موجود در مدفوع

- الاستاز  
ترشح لوزالمعدی آنزیم‌های پروتئولیتیک؛ در روده تجزیه نمی‌شود.  
بهترین دقت تشخیصی را دارد اگر میزان آن که بر روی مدفوع جامد انجام شود، کمتر از  $100 \mu\text{g/g}$  باشد.

سوءهضم چربی و پروتئین آشکار گردد. احتمال این که آزمون‌های غیرتهاجمی غیرمستقیم کارکرد برون‌ریز لوزالمعده (الاستاز مدفوع) نتایجی غیرطبیعی به دست دهند در مبتلایان به بیماری واضح پیشرفته‌ی لوزالمعدی (کلسیفیکاسیون لوزالمعده، استئاتوره، یا دیابت شیرین) بسیار بیشتر از مبتلایان به بیماری مخفی است. در صورت دو پهلوی طبیعی بودن تصویربرداری تست‌های مستقیم تنهاجمی عملکرد ترشچی پانکراس (تست‌های سکرین) حساس‌ترین و اختصاصی‌ترین تست‌های شناسایی زودرس پانکراتیت مزمن است.

تشخیص پانکراتیت حاد عمدتاً بر اساس ترکیب علایم آزمایشگاهی، تصویربرداری و بالینی تعریف می‌شود. دسترسی‌ناپذیری نسبی لوزالمعده جهت معاینه مستقیم و غیراختصاصی بودن دردشکمی مرتبط با پانکراتیت مزمن، تشخیص پانکراتیت مزمن خصوصاً در هنگام بیماری خفیف، رادشوار می‌سازند. بسیاری از مبتلایان به پانکراتیت مزمن، افزایش سطح خونی آمیلاز یا لیباز را ندارند. برخی از مبتلایان به پانکراتیت مزمن دچار علایم و نشانه‌های نارسایی قسمت برون‌ریز لوزالمعده می‌شوند، و بدین ترتیب شواهد عینی بیماری لوزالمعدی را نشان می‌دهند. با این وجود، کارکرد برون‌ریز لوزالمعده از ذخیره بسیار زیادی برخوردار است. بیش از ۹۰٪ از لوزالمعده باید تخریب شود تا

شکم، MRCP یا EUS، افزایش خفیف تا متوسط سطح آمیلاز و/یا لیپاز، کمکی به تشخیص پانکراتیت مزمن نمی‌کند.

آمیلاز سرم اغلب در سایر بیماری‌ها نیز می‌تواند بالا باشد (جدول ۲-۳۷۰)، که این امر تا حدی بدان علت است که این آنزیم علاوه بر لوزالمعده و غدد بزاقی، به مقادیر اندک در اعضای بسیاری یافت می‌شود (ریه، تیروئید، لوزه‌ها، لوله فالوپ) و می‌تواند توسط تومورهای مختلف تولید شود (کارسینوم‌های ریه، مری، پستان، و تخمدان). تعیین نسبت ایزوآمیلازها، نمی‌تواند به درستی بین افزایش سطح خون آمیلاز ناشی از پانکراتیت واقعی از علل غیر از لوزالمعده این افزایش افتراق قائل شود؛ به خصوص وقتی سطح آمیلاز خون فقط به طور متوسطی بالا رفته باشد. در بیماران مبتلا به هیپیرآمیلازمی، اندازه‌گیری ماکروآمیلاز می‌تواند از انجام تست‌های متعدد در بیماران با این اختلال نادر جلوگیری کند. بالا رفتن آمیلاز مایع آسیت در پانکراتیت حاد و نیز در

موارد زیر دیده می‌شود: (۱) آسیت با منشأ لوزالمعده ناشی از ازهم‌گسیختگی مجرای لوزالمعده اصلی یا یک کیست کاذب نشت‌کننده و (۲) سایر اختلالات شکمی که پانکراتیت را تقلید می‌کنند (مثلاً، انسداد روده، انفارکتوس روده، یا زخم پپتیک سوراخ شده). بالا رفتن آمیلاز مایع جنبی در پانکراتیت حاد، پانکراتیت مزمن، کارسینوم ریه، و سوراخ‌شدگی مری دیده می‌شود. اندازه‌گیری لیپاز بهترین تست آنزیمی واحد، جهت تشخیص پانکراتیت حاد می‌باشد. هیچ آزمون خونی واحدی برای تشخیص پانکراتیت حاد در مبتلایان به نارسای کلیوی قابل اعتماد نمی‌باشد. افزایش آنزیم پانکراس معمولاً کمتر از ۳ برابر بالاترین حد طبیعی می‌باشد. تعیین این که آیا یک بیمار مبتلا به نارسای کلیوی و درد شکمی، پانکراتیت دارد یا خیر، همچنان یک معضل دشوار بالینی باقی‌مانده است. در یک بررسی جدید معلوم شد که سطح سرمی آمیلاز در مبتلایان به اختلال کارکرد کلیوی، تنها هنگامی افزایش می‌یابد که پاکسازی کراتینین کمتر از ۵۰ mL در دقیقه (۰/۸mL/s) باشد. در این قبیل بیماران، سطح سرمی آمیلاز در غیاب شواهد عینی دال بر پانکراتیت حاد بلااستثنا کمتر از ۵۰۰ IU/L بوده است. در آن بررسی، سطح سرمی لیپاز و تریپسین، هم‌تراز با مقادیر سرمی آمیلاز بوده‌اند. با در نظر گرفتن این محدودیت‌ها، تست توصیه شده غربالگری

## آزمون‌هایی که در تشخیص بیماری لوزالمعده سودمند می‌باشند

معلوم شده است که چندین آزمون در ارزیابی بیماری لوزالمعده ارزشمند می‌باشند. نمونه‌های آزمون‌های خاص، و سودمندی آن‌ها در تشخیص پانکراتیت حاد و مزمن در شکل ۱-۳۷۰ و جدول ۱-۳۷۰ به طور خلاصه ذکر شده‌اند. در بعضی مراکز، آزمون‌های کارکرد لوزالمعده در دسترس می‌باشند و در صورتی انجام می‌شوند که تشخیص بیماری لوزالمعده پس از حصول نتایج طبیعی یا غیرقطعی از آزمون‌های غیرتهاجمی [اولتراسوند، MRCP، برش‌نگاری رایبانه‌ای (CT)] یا آزمون‌های تهاجمی [کلانژیوپانکراتوگرافی معکوس آندوسکوپی (ERCP)، اولتراسونوگرافی آندوسکوپی (EUS)] همچنان یک احتمال، مطرح باقی بماند. از این لحاظ، آزمون‌هایی که در آن‌ها از تحریک مستقیم لوزالمعده استفاده می‌شود، از همه حساسترند.

**آنزیم‌های لوزالمعده موجود در مایعات بدن** سطح سرمی آمیلاز و لیپاز به طور متداولی به عنوان یک آزمون غربالگری برای پانکراتیت حاد در بیمار مبتلا به درد حاد شکمی یا پشت‌درد به کار گرفته می‌شوند. مقادیر بالاتر از سه‌برابر حد بالای طبیعی، در صورتی که سوراخ‌شدگی یا انفارکتوس روده رد شوند، عملاً تشخیص را قطعی می‌کنند. در پانکراتیت حاد، آمیلاز و لیپاز سرم معمولاً ظرف مدت ۲۴ ساعت پس از ظهور نشانه‌ها بالا می‌روند و ۷-۳ روز همچنان بالا باقی می‌ماند. سطح این آنزیم ظرف مدت ۷ روز به حد طبیعی باز می‌گردد، مگر آن که پارگی مجرای لوزالمعده، انسداد مجرا، یا تشکیل کیست کاذب وجود داشته باشد. حدوداً ۸۵ درصد از مبتلایان به پانکراتیت حاد، سطح سرمی افزایش یافته‌ای از آمیلاز و لیپاز در حد سه برابر یا بیشتر خواهند داشت. با این وجود، این شاخص ممکن است طبیعی باشد، اگر (۱) پیش از گرفتن نمونه‌های خونی، تأخیری (۲ تا ۵ روزه) وجود داشته باشد، (۲) اختلال زمینه‌ای موجود به جای پانکراتیت حاد، پانکراتیت مزمن باشد، یا (۳) هیپرتری‌گلیسریدمی وجود داشته باشد. معلوم شده است که در هیپرتری‌گلیسریدمی و پانکراتیت اثبات‌شده، سطح آمیلاز و شاید فعالیت لیپاز، به‌طور کاذبی پایین می‌باشند. در غیاب شواهد عینی پانکراتیت در سونوگرافی شکم، CT اسکن



**شکل ۱-۳۷۰** رویکرد تشخیصی مرحله به مرحله به بیمار مشکوک به پانکراتیت مزمن (CP). سونوگرافی اندوسکوپی (EUS) و کلانژیوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی (sMRCP/MRCP)، گزینه های جایگزین مناسبی برای کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرا (اندوسکوپی ERCP) هستند.

سودمندی در اختیار ما قرار دهند. البته این عکس ها به وسیله سایر روش های دقیق تر تصویربرداری (سونوگرافی، سونوگرافی اندوسکوپی، CT، MRCP) جایگزین شده اند. اولتراسونوگرافی می تواند اطلاعات مهمی در مبتلایان به پانکراتیت حاد، پانکراتیت مزمن، کیست کاذب، و

پانکراتیت حاد در بیماری کلیوی، لیپاز سرم می باشد.

**بررسی های مربوط به ساختار لوزالمعده**  
آزمون های رادیولوژیک در مبتلایان به پانکراتیت حاد و مزمن، عکس های ساده شکم ممکن است اطلاعات

باشند. در پانکراتیت حاد، لوزالمعدی بطور مشخص بزرگ می‌شود. در کیست کاذب لوزالمعدی، نمای معمول عبارت است از نمای یک تجمع مایع، صاف و گرد. کارسینوم لوزالمعدی نشانه‌های معمول آناتومیک را تغییر شکل می‌دهد، و ضایعات توده‌ای بزرگ‌تر از ۳٫۰ cm معمولاً به صورت ضایعات توپُر، و لوکالیزه ردیابی می‌شوند. اولتراسوند اغلب نخستین بررسی برای اکثر افراد مشکوک به ابتلا به بیماری لوزالمعدی می‌باشد. با این وجود، چاقی و وجود گاز بیش از حد در روده باریک و روده بزرگ ممکن است در بررسی‌های انجام شده پانکراس به وسیله اولتراسوند اختلال ایجاد نمایند.

CT بهترین بررسی تصویربرداری برای ارزیابی اولیه یک اختلال لوزالمعدی مورد ظن و برای عوارض پانکراتیت حاد و مزمن می‌باشد. این روش در ردیابی تجمعات حاد مایع در پانکراتیت و پری پانکراتیت، ضایعات حاوی مایع از قبیل کیست‌های کاذب، نکروز فاقد دیواره و تهنشست‌های کلیسم و همچنین نئوپلاسم‌های پانکراس فوق‌العاده سودمند است (فصل ۳۷۱، شکل‌های ۱-۳۷۱، ۲-۳۷۱ و ۴-۳۷۱).

مشخصات پانکراتیت حاد عبارت‌اند از: (۱) بزرگ شدن طرح کلی لوزالمعدی، (۲) تغییر شکل نمای لوزالمعدی، و/یا (۳) یک مایع پانکراسی که ضریب تضعیف آن با لوزالمعدی طبیعی فرق دارد. می‌توان از مواد حاجب خوراکی محلول در آب، جهت کدر نمودن معده و دوازده در خلال انجام CT اسکن استفاده نمود؛ این تدبیر، مشخص کردن دقیق‌تر اعضای مختلف و نیز ضایعات توده‌ای را میسر می‌سازد. CT پویا (دینامیک) (با استفاده از تجویز درون‌سیاهرگی سریع ماده حاجب) در تخمین درجه نکروز لوزالمعدی و در پیش‌بینی ابتلا (morbidity) و مرگ‌ومیر سودمند می‌باشد. CT با سرعتی بسیار بیشتر، تصاویری واضح فراهم می‌نماید و آرتیفکت ایجاد شده توسط حرکت بیمار را اساساً خنثی و منتفی می‌سازد. در صورتی که پانکراتیت حاد با یافته‌های سرولوژی و معاینه فیزیکی تأیید شده باشد، برای جلوگیری از مصرف بیش از حد و کاهش هزینه‌های CT اسکن در ۳ روز اول توصیه نمی‌شود.

با استفاده از اولتراسونوگرافی آندوسکوپی<sup>۱</sup> (EUS)، می‌توان تصاویری با وضوح بالا از پارانشیم و مجرای لوزالمعدی بدست آورد. این روش با عبور مبدل (ترانس دیوسر) متصل به آندوسکوپ از طریق معده یا

جدول ۲-۳۷۰ علل هیپرامیلازمی و هیپرامیلازوری

## بیماری لوزالمعدی

## I پانکراتیت

A حاد

B. مزمن: انسداد مجرا

C. عوارض پانکراتیت

۱. کیست کاذب لوزالمعدی

۲. آسیب به دلیل گسیختگی مجرای پانکراسی

۳. نکروز لوزالمعدی

II ضربه به لوزالمعدی

III کارسینوم لوزالمعدی

## اختلالات غیر لوزالمعدی

I نارسایی کلیوی

II ضایعات غدد بزاقی

A اوربون

B سنگ

C. سیالانیت ناشی از برتودهی

D. جراحی فکی - صورتی

III هیپرامیلازمی "نوموری"

A کارسینوم ریه، مری، پستان یا تخمدان

IV ماکروآمیلازمی

V سوختگی‌ها

VI گنواسیدوز دیابتی

VII آپستنی

VIII پیوند کلیه

IX ضربه مغزی

X داروها: اوبیات‌ها

## سایر اختلالات شکمی

I بیماری مجاری صفراوی: کوله‌سیستیت، سنگ مجرای کلدوک

II بیماری درون شکمی

A. زخم پپتیک سوراخ شده یا نافذ

B. انسداد یا التهاب روده

C. آپستنی نابجای پاره‌شده

D. پریتونیت

E. آنوریسم آئورتی

F. هیپرامیلازمی پس از عمل جراحی

کارسینوم لوزالمعدی فراهم نماید. نماهای اکوگرافیک می‌توانند نشان‌دهنده وجود ادم، التهاب، و کلسیفیکاسیون (از نوعی که در عکس ساده شکم آشکار نمی‌باشد) و نیز کیست‌های کاذب، ضایعات توده‌ای، و سنگ‌های کیسه صفرا

1- Endoscopic ultrasonography

جدول ۳-۳۷۰ معیارهای اولتراسونوگرافیک اندوسکوپیک برای پانکراتیت مزمن (کل کراتیریا = ۹)

مجرایی	پارانژیایی
سنگها	نوار (strand) های اکوزنیک
هیپراکو بودن دیواره های مجرای اصلی	کانون های اکوزنیک
نامنظم بودن مجرای اصلی	طرح لوبولی
انساع مجرای اصلی	کیست
قابل مشاهده بودن شاخه های جانبی	

و MRI، اکنون برای رؤیت مجرای صفراوی، مجرای لوزالمعده و پارانشییم لوزالمعده هم در پانکراتیت حاد و هم در پانکراتیت مزمن بکار می رود. برای بدست آوردن تصاویر MRCP بهتر، از تکنیک non breath-hold three-dimensional turbo spin-echo استفاده می شود. مجرای اصلی لوزالمعده و مجرای صفراوی مشترک به خوبی دیده می شوند، اما هنوز این سؤال وجود دارد که آیا تغییرات مجاری ثانویه نیز به همین صورت، قابل شناسایی خواهند بود. مجاری ثانویه در پانکراس طبیعی دیده نمی شوند. MRCP تقویت شده توسط سکر تین در حال حاضر تحت بررسی است، اما به تدریج به عنوان روشی بهتر در ارزیابی تغییرات مجرایی مورد استفاده روزافزون قرار می گیرد. تصویربرداری T<sub>2</sub> تجمعات مایع در نمای قدامی خلفی می تواند در نکروزهای دیواره دار مشکوک، دبری های نکروزه را از مایع افتراق دهد و در تصویربرداری T<sub>1</sub> می توان خون ریزی را در پارگی آنوریسم کاذب تشخیص داد.

EUS و MRCP هر دو در اکثر بیماران، جایگزین ERCP در ارزیابی تشخیصی بیماری پانکراس شده اند. با تکامل این تکنیک ها به خصوص با استفاده از سکر تین، آنها ممکن است روش های انتخابی تشخیصی برای ارزیابی مجرای لوزالمعده شوند. هنوز به منظور درمان ضایعات مجرای صفراوی و لوزالمعدی، به ERCP نیاز است. ERCP عمده تاً پس از آن که CT، EUS یا MRCP ناهنجاری های نیازمند درمان تهاجمی اندوسکوپیک را نمایان ساختند، به عنوان روشی درمانی مورد استفاده قرار می گیرد. ERCP می تواند در قطعی ساختن یافته های مشکوک و مبهم سایر روش های تصویربرداری نیز مفید باشد (فصل ۳۷۱، شکل ۱-۳۷۱). مشخصه کارسینوم لوزالمعده، تنگی یا انسداد مجرای لوزالمعده یا مجرای صفراوی مشترک می باشد؛ هر دو سیستم مجرایی اغلب غیرطبیعی هستند. (نشانه double-duct). در پانکراتیت مزمن، ناهنجاری های ERCP در مجرای اصلی پانکراس و نشانه های فرعی در دسته بندی کمبریج، خلاصه شده اند. وجود تنگی و بی نظمی در مجرا، ممکن است افتراق پانکراتیت مزمن از کارسینوم را دشوار سازد. آگاهی از این موضوع حائز اهمیت است که آن دسته از تغییرات ERCP که به عنوان پانکراتیت مزمن تفسیر می شوند، ممکن است در واقع ناشی از اثرات پیری بر

دوازدهه، و قرار گرفتن مبدل روی سطح لوزالمعده انجام می شود. EUS و MRCP در بسیاری از مراکز برای مقاصد تشخیصی جایگزین ERCP شده اند. به کمک EUS می توان اطلاعاتی درباره مجرای پانکراسی و نیز پارانشییم لوزالمعده به دست آورد و با عوارض بسیار اندکی همراه است، در حالی که پس از ERCP در ۵ تا ۱۰ درصد موارد، پانکراتیت دیده می شود. EUS برای تشخیص سنگهای مجرای صفراوی مشترک در پانکراتیت حاد نیز بسیار خوب است. توده های لوزالمعده را می توان از طریق EUS در مواردی که به سرطان پانکراس مشکوک هستیم، بیوپسی کرد و در افراد با درد پانکراس در اثر پانکراتیت مزمن یا سرطان، عصبها را می توان با تزریق با سوزن نازک تحت هدایت این روش، بلوک نمود. همچنین EUS به عنوان مدالیت تشخیصی پانکراتیت مزمن مطالعه شده است. معیارهایی برای اختلالات مشاهده شده در بیماری شدید و مزمن پانکراس در تصاویر EUS، تدوین شده است. در حال حاضر، در صورت وجود پنج یا بیشتر از معیارهای فهرست شده در جدول ۳-۳۷۰ در EUS، تشخیص پانکراتیت مزمن گذاشته می شود. مطالعات اخیر در مورد مقایسه EUS و ERCP با تست سکر تین در بیماران با درد شکمی غیرقابل توجیه که مشکوک به ابتلا به پانکراتیت مزمن می باشند، نشان داده اند که حساسیت و ویژگی این دو روش در تشخیص تغییرات زودرس پانکراتیت مزمن، برابر است. نقش دقیق EUS در برابر ERCP، CT یا آزمون های عملکردی در ابتدای تشخیص پانکراتیت مزمن هنوز مشخص نشده است.

کلا تریوپانکراتوگرافی با تشدید مغناطیسی<sup>۱</sup> (MRCP)

می باشد که به صورت شایع در مراحل اولیه پانکراتیت مزمن دیده می شود.

ممکن است یک ناهمخوانی بین نتایج آزمون سکر تین و نتایج آزمون های کارکرد جذبی وجود داشته باشد. مثلاً، مبتلایان به پانکراتیت مزمن اغلب دچار پایین بودن غیر طبیعی برون ده  $\text{HCO}_3^-$  به دنبال تجویز سکر تین می باشند، اما دفع چربی در مدفوع در آنها طبیعی است. بدین ترتیب آزمون سکر تین، ظرفیت ترشحات بافت پوششی مجرای های کوچک را اندازه می گیرد، در حالی که دفع چربی در مدفوع به طور غیر مستقیم نشان دهنده فعالیت لیپولیتیک درون مجرای است. استئاتوره تا زمانی که سطح درون مجرای لیپاز به میزان چشمگیری کاهش نیابد رخ نمی دهد، و این امر تأکیدی است بر این واقعیت که تنها مقادیر اندکی از آنزیم ها برای فعالیت های هضمی داخل مجاری ضروری می باشند. باید توجه کرد که غیر طبیعی بودن نتیجه آزمون سکر تین صرفاً خبر از آن می دهد که آسیب مزمن لوزالمعده وجود دارد.

۲. اندازه گیری آنزیم های لوزالمعده موجود در مدفوع، از قبیل الاستاز.

اندازه گیری فراورده های هضم درون مجرای، یعنی الیف گشتی هضم نشده، چربی مدفوع، و نیتروژن مدفوع، در فصل ۳۴۹ مورد بحث قرار گرفته است. مقدار الاستاز انسانی موجود در مدفوع، بازتابی از برون ده لوزالمعده این آنزیم پروتئولیتیک می باشد. کاهش فعالیت الاستاز ۱ مدفوع (FE-1) یک آزمون عالی برای تشخیص نارسایی شدید قسمت برون ریز لوزالمعده (PEI) در بیماران دچار پانکراتیت مزمن و فیبروز کیستی است. سطوح FE-1 کمتر از  $200 \mu\text{g/g}$  طبیعی است؛ سطوح  $200 \mu\text{g/g}$  -  $100 \mu\text{g/g}$  خفیف در نظر گرفته می شود و سطوح کمتر از  $100 \mu\text{g/g}$  نشان دهنده PEI شدید است. اگر چه این تست ساده و غیر تهاجمی است، می تواند منجر به نتایج مثبت کاذب شود و حساسیت کمی دارد. سطوح مدفوعی کمتر از  $50 \mu\text{g/g}$  برای PEI، تشخیصی است (به شرطی که نمونه مدفوع، جامد باشد).

آزمون هایی که در تشخیص نارسایی بخش برون ریز لوزالمعده و تشخیص افتراقی سوء جذب مفید هستند، در فصول ۳۴۹ و ۳۷۱ نیز مورد بحث قرار گرفته اند.

روی مجرای لوزالمعده یا ناشی از اثر حمله ای اخیر پانکراتیت حاد باشد. هر چند پیری ممکن است تغییرات مجرای تأثیرگذاری ایجاد نماید، اما نتایج آزمون های کارکرد لوزالمعده (مثلاً آزمون سکر تین) را تحت تأثیر قرار نمی دهد. افزایش سطح سرمی آمیلاز به دنبال ERCP در اغلب بیماران و پانکراتیت بالینی در ۱۰-۵ درصد از بیماران گزارش شده است. اطلاعات اخیر پیشنهاد می کنند که استنت گذاری مجرای پانکراس و ایندومتاسین رکتال می تواند بروز پانکراتیت ناشی از ERCP را کاهش دهد. باید از ERCP به ندرت در مقاصد تشخیصی استفاده کرد و به خصوص در بیماران با خطر بالا از انجام ERCP خودداری کرد.

**نمونه برداری از لوزالمعده با هدایت رادیولوژیک** نمونه برداری مکشی<sup>۱</sup> از طریق پوست، از یک توده لوزالمعده اغلب یک توده لوزالمعده التهابی را از یک نئوپلاسم لوزالمعده متمایز می سازد.

آزمون های کارکرد لوزالمعده برون ریز آزمون های کارکرد لوزالمعده (جدول ۱-۳۷۰) را می توان به موارد زیر تقسیم نمود:

۱. تحریک مستقیم لوزالمعده توسط انفوزیون درون سیاهرگی سکر تین و به دنبال آن جمع آوری و اندازه گیری محتویات دوازدهه.
- آزمون سکر تین، که جهت تشخیص بیماری منتشر لوزالمعده به کار می رود، مبتنی بر این اصل فیزیولوژیک است که پاسخ ترشحات لوزالمعده مستقیماً با توده واجد کارکرد بافت لوزالمعده متناسب می باشد. در سنجش استاندارد، سکر تین سنتتیک انسانی به صورت داخل وریدی با دوز  $0.2 \mu\text{g}$  به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت یکجا داده می شود. مقادیر طبیعی برای آزمون استاندارد سکر تین عبارتند از: (۱) برون ده حجمی  $< 2.0 \text{ mL/kg}$  در هر ساعت، (۲) غلظت بیکربنات  $(\text{HCO}_3^-) < 80 \text{ mmol/L}$ ، و (۳) برون ده  $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$  در مدت ۱ ساعت. به نظر می رسد که قابل تکرارترین اندازه گیری، که بالاترین میزان تمایز میان افراد طبیعی و مبتلایان به نارسایی اگزوکرین مزمن پانکراس را ایجاد می کند، حداکثر غلظت بیکربنات می باشد. غلظت بی کربنات زیر  $80 \text{ mmol/L}$ ، غیر طبیعی است و نشان دهنده عملکرد ترشحات غیر طبیعی

## پانکراتیت حاد و مزمن

۳۷۱

Darwin L. Conwell

Peter Banks

Norton J. Greenberger

همچنین، تحریک واگی موجب رهاسدن پپتید روده‌ای مؤثر بر رگ‌ها (VIP)<sup>۱</sup> می‌شود که یک آگونیست سکر تین است. ترشح پانکراس برونریز تحت تأثیر نوروپپتیدهای مهاری می‌باشد، از قبیل سوماتوستاتین، پلی پپتید پانکراسی، پپتید YY، نوروپپتید Y، انکفالین، پانکراستاتین، پپتید مرتبط با ژن کالسیتونین، گلوکاگن، و گالانین. البته پلی پپتید پانکراسی و پپتید YY ممکن است عمدتاً روی عصبهای خارج از لوزالمعده مؤثر باشند و سوماتوستاتین در مناطق مختلفی اثر می‌کند. اکسید نیتریک (NO)، نیز یک واسطه انتقال عصبی مهم می‌باشد.

## ترشح آب و الکترولیت

بیکربنات یونی است که بیشترین اهمیت فیزیولوژیک را در ترشح لوزالمعده دارا می‌باشد. بیکربناتی که سلولهای مجاری ترشحی لوزالمعده ترشح می‌کنند عمدتاً از پلاسما گرفته می‌شود (۹۳٪) و فقط مقدار کمی را با متابولیسم درون سلولی تولید می‌کنند (۷٪). بیکربنات از طریق کانالهای هم‌انتقالی سدیم - بیکربنات و متعاقب دیالریزه شدن سلول به دلیل خروج کلرید از طریق کانال CFTR (تنظیم‌کننده هدایتی فیروز کیستی)<sup>۲</sup> وارد سلول می‌شود. سکر تین و VIP به سطح قاعده‌ای جانبی متصل شده و باعث افزایش در AMP حلقوی پیام‌بر ثانویه داخل سلولی می‌شود، روی سلولهای آپیکال مجاری اثر گذاشته و CFTR را برای تحریک ترشح باز می‌کنند. CCK به عنوان یک تنظیم‌کننده عصبی<sup>۳</sup> عمل می‌کند و اثرات تحریکی سکر تین را بسیار قدرتمندتر می‌کند. استیل‌کولین نیز نقش مهمی در ترشح سلول مجاری لوزالمعده دارد. بیکربنات داخل لومن که از سلولهای مجرای ترشح شده است، کمک می‌کند تا اسید معده خنثی شده و pH مناسب برای فعالیت آنزیمهای لوزالمعده و نمک‌های صفراوی بر روی غذای خورده شده فراهم شود.

## ترشح آنزیم

سلول انگورکی<sup>۴</sup> (آسینار) بخشهای متعدد درون خود داشته و ترشح آنزیمهای لوزالمعده را بر عهده دارد. پروتئین توسط شبکه اندوپلاسمیک خشن ساخته می‌شود و در دستگاه گلژی تکمیل شده و سپس به جاهای مناسب منتقل می‌شود، که

## بیوشیمی و فیزیولوژی ترشح برونریز لوزالمعده

## ملاحظات عمومی

لوزالمعده روزانه ۳۰۰-۱۵۰۰ mL مایع ایزواسموتیک قلیایی ( $pH > 8.0$ ) ترشح می‌کند که حاوی حدوداً ۲۰ آنزیم می‌باشد. ترشحات لوزالمعده، آنزیم‌ها و بیکربنات مورد نیاز جهت انجام فعالیت هضمی اصلی مجرای گوارش را فراهم نموده و یک pH بهینه جهت کارکرد این آنزیم‌ها فراهم می‌سازند.

## تنظیم ترشح لوزالمعده

قسمت برونریز لوزالمعده تحت تأثیر دستگاه‌های هورمونی و عصبی قرار دارد که تعامل تنگاتنگی با یکدیگر دارند. اسید معده، محرک رهاسدن سکر تین از مخاط دوازدهه (سلولهای S) می‌باشد. سکر تین، ترشح آب و الکترولیت‌ها از سلولهای مجرای پانکراس را تحریک می‌کند. رهاسدن کله‌سیستوکینین (CCK) از مخاط دوازدهه و ابتدای ژژونوم (Ito Cells) تا حد زیادی توسط اسیدهای چرب دارای زنجیره بلند، اسیدهای آمینه ضروری (تریپتوفان، فنیل آلانین، والین، متیونین)، و خود اسید معده آغاز می‌شود. CCK باعث خروج یک ترشح غنی از آنزیم از سلولهای آسینی لوزالمعده می‌شود. دستگاه عصبی پاراسمپاتیک (از طریق عصب واگ) کنترل قابل توجهی بر ترشح لوزالمعده اعمال می‌کند. ترشح ایجاد شده توسط سکر تین و CCK به نقش تسهیل‌کننده مسیرهای آوران و وایران واگی بستگی دارد. این موضوع به ویژه درباره ترشح آنزیمی صادق است، در حالی که ترشح آب و بیکربنات تا حد زیادی وابسته به اثرات هورمونی سکر تین و به حد کمتری وابسته به CCK می‌باشد.

1- Vasoactive intestinal peptide

2- cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

3- neuromodulator

4- Acinar cell

گونه گیرنده‌ای برای CCK روی سلولهای انگورکی انسان وجود ندارد. CCK در غلظتهای فیزیولوژیک از طریق تحریک اعصاب واگ آوران و اعصاب درون لوزالمعده، ترشح لوزالمعده را تحریک می‌کند.

### محافظت لوزالمعده از خود

توسط ۴ مکانیسم زیر از خود هضمی (autodigestion) پانکراس جلوگیری می‌شود: (۱) بسته‌بندی پروتئازهای پانکراسی به شکل پیش ساز (پیش آنزیم)، (۲) هموستاز داخل سلولی کلسیم؛ غلظت پایین کلسیم داخل سلولی در سیتوزول سلولهای انگورکی موجب تحریک تخریب تریپسینی می‌شود که به طور خودبخود فعال شده است. (۳) تعادل اسید - باز، (۴) سنتز مهارگرهای پروتئاز حمایت‌کننده که عبارت‌اند از مهارگر تریپسین ترشحی لوزالمعده<sup>۱</sup> (PSTI) یا مهارگر سرین پروتئاز<sup>۲</sup> به نام Kazal نوع یک (SPINK1). این مهارکننده‌ها به تریپسین داخل سلولی متصل می‌شوند و حدود ۲۰ درصد از ظرفیت فعالیت تریپسین را غیرفعال می‌کنند. کموتریپسین C، می‌تواند تریپسین داخل سلولی را لیز و غیرفعال کند. این مهارگرهای پروتئاز، در سلولهای انگورک‌ها، ترشحات لوزالمعده، و اجزای گلبولین‌های آلفا ۱ و آلفا ۲ پلاسما یافت می‌شوند. از بین رفتن هر یک از این چهار مکانیسم محافظت‌کننده، منجر به فعال شدن آنزیم نابالغ، خودهضم‌شدگی، و پانکراتیت حاد می‌شود.

### محور روده‌ای - لوزالمعده‌ای و مهار پس‌خوراند (feedback)

ترشح آنزیمی لوزالمعده، دست کم تا حدی، توسط یک مکانیسم پس‌خوراند منفی کنترل می‌گردد که از طریق وجود پروتئازهای سرینی فعال در دوازدهه القا می‌شود. توضیح آنکه، پرفوزیون مجرای دوازدهه با فیل آلانین (هضم شدن زود هنگام را تحریک می‌کند) باعث افزایش سطح پلاسمایی CCK و نیز افزایش ترشح کیموتریپسین و سایر آنزیم‌های پانکراسی می‌شود. با این وجود، پرفوزیون همزمان با تریپسین (هضم شدن تأخیری را تحریک می‌کند)، هردوی این پاسخ‌ها را کند می‌سازد. برعکس، پرفوزیون لومن دوازدهه با مهارگرهای پروتئاز، عملاً منجر به افزایش ترشح

این جاها شامل گرانول‌های زیموژن، لیزوزوم‌ها، یا سایر بخشهای داخل سلولی می‌باشد. گرانول‌های زیموژن به منطقه رأس سلول آسیناز مهاجرت می‌کند و منتظر پاسخ تحریکی هورمونی یا عصبی مناسب می‌مانند. لوزالمعده آنزیم‌های آمیلولیتیک، لیپولیتیک، و پروتئولیتیک به درون مجرای لومن ترشح می‌کند. آنزیم‌های آمیلولیتیک، از قبیل آمیلاز، نشاسته را هیدرولیز کرده و آن را به الیگوساکاریدها و دی‌ساکارید مالتوز تجزیه می‌کنند. آنزیم‌های لیپولیتیک عبارت‌اند از: لیپاز، فسفولیپاز A<sub>2</sub>، و کلسترول استراز. نمک‌های صفراوی خود به تنهایی لیپاز را مهار می‌کنند، اما کولیپاز - که یکی دیگر از اجزای سازنده ترشح لوزالمعده می‌باشد - به لیپاز متصل شده و مانع از این مهار می‌شود. نمک‌های صفراوی، فسفولیپاز A و کلسترول استراز را فعال می‌کنند. آنزیم‌های پروتئولیتیک عبارت‌اند از: آندوپیتیدازها (تریپسین، کیموتریپسین)، که روی پیوندهای پپتیدی داخلی پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها اثر می‌کنند؛ اگزوپیتیدازها (کربوکسی پپتیدازها، آمینوپپتیدازها)، که به ترتیب روی انتهای آزاد کربوکسیل و آمینوی پپتیدها اثر می‌کنند؛ و الاستاز. آنزیم‌های پروتئولیتیک به صورت پیش‌سازهای غیرفعال ترشح می‌شوند و به صورت زیموژن‌ها بسته‌بندی می‌شوند. ریبونوکلئازها (دزوکسی ریبونوکلئازها، ریبونوکلئاز) نیز ترشح می‌شوند. آتروکیناز، آنزیمی که در مخاط دوازدهه یافت می‌شود، پیوند لیزین - ایزولوسین را در تریپسینوژن می‌شکند و باعث تشکیل تریپسین می‌شود. سپس تریپسین سایر زیموژن‌های پروتئولیتیک و فسفولیپاز A<sub>2</sub> را به صورت یک پدیده آبشاری فعال می‌سازد. pH بهینه همه آنزیم‌های لوزالمعده در محدوده قلیایی است. دستگاه عصبی آغازگر ترشح آنزیمی لوزالمعده است. تحریک عصبی با سیستم کولینرژیک صورت می‌گیرد و شامل عصب‌دهی خارجی از طریق عصب واگوس، سپس عصب‌دهی توسط عصبهای کولینرژیک درون لوزالمعده می‌باشد. میانجی‌های عصبی تحریکی، استیل‌کولین و پپتیدهای رهاکننده گاسترین هستند. این میانجی‌های عصبی، سیستم‌های پیام‌رسان ثانویه وابسته به کلسیم را فعال کرده و منجر به آزاد شدن گرانول‌های زیموژن به مجرای پانکراس می‌شوند. VIP در عصب‌های درون لوزالمعده وجود داشته و اثر استیل‌کولین را تقویت می‌کند. برخلاف سایر گونه‌ها، هیچ

1- pancreatic secretory trypsin inhibitor

2- serine protease inhibitor kazal type 1

سیاه‌پوستان ۸۸٪ بیشتر است و در مردان بیشتر از زنان می‌باشد. میزان منطبق با سن ترخیص از بیمارستان در بیماران پانکراتیت حاد از بین سال‌های ۱۹۸۸ و ۲۰۰۴، ۶۲٪ افزایش یافته است. از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹، این میزان ۳۰٪ افزایش یافته است. بنابراین، شیوع پانکراتیت حاد در حال افزایش است و بار قابل توجهی را بر هزینه‌های مراقبت سلامت و استفاده از منابع تحمیل می‌کند.

### سبب‌شناسی و آسیب‌زایی

علت‌های بسیاری برای پانکراتیت حاد وجود دارند (جدول ۱-۳۷۱)، اما مکانیسم‌هایی که از طریق آنها این وضعیت‌ها، التهاب لوزالمعده را به راه می‌اندازند شناسایی نشده‌اند. سنگ‌های صفراوی، همچنان سرده‌ست علل پانکراتیت حاد در اکثر مطالعات (۳۰ تا ۶۰ درصد) است. خطر پانکراتیت حاد در کسانی که حداقل یک سنگ با قطر کمتر از ۵mm در کیسه صفرا دارند، چهار برابر بیشتر از کسانی است که سنگ‌های بزرگ‌تر دارند. الکل، دومین علت شایع بوده و مسؤول ۱۵ تا ۳۰ درصد موارد در ایالات متحده می‌باشد. میزان بروز پانکراتیت در الکلی‌ها به طور شگفت‌انگیزی پایین است (۵ در ۱۰۰,۰۰۰) که نشان می‌دهد علاوه بر مقدار الکل خورده شده، عوامل دیگری بر استعداد فرد نسبت به آسیب لوزالمعده اثر می‌گذارند مانند کشیدن سیگار. پانکراتیت حاد در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران به دنبال ERCP اتفاق می‌افتد. استفاده پیش‌گیرانه از استنت در مجرای پانکراس و NSAID رکتال، نشان داده شده که باعث کاهش پانکراتیت بعد از ERCP می‌شود. فاکتورهای خطر پانکراتیت بعد از ERCP شامل: اسفنکتر تومی پایلای کوچک، اختلال عملکرد اسفنکتر ادی، سابقه قبلی پانکراتیت بعد از ERCP، سن کمتر از ۶۰ سال، بیش از ۲ تزریق ماده کنتراست به مجرای پانکراس و آندوسکوپی توسط کارآموزان می‌باشد.

هیپرتری‌گلیسریدمی در ۱/۳ تا ۳/۸ درصد موارد، علت پانکراتیت حاد است؛ سطح تری‌گلیسریدهای سرم معمولاً بالاتر از ۱۱/۳ mmol/L (۱۰۰۰ mg/dL) می‌باشد. اکثر بیماران مبتلا به هیپرتری‌گلیسریدمی در بررسی‌های بعدی شواهدی از اختلال زمینه‌ای در متابولیسم چربی را نشان می‌دهند که احتمالاً ارتباطی به پانکراتیت ندارد. این بیماران مستعد اپیزودهای راجعه پانکراتیت هستند. هر

آنزیم می‌شود. شواهد در دسترس از این مفهوم حمایت می‌کند که دوازدهه حاوی یک پپتید به نام عامل رهاکننده CCK<sup>۱</sup> (CCK-RF) می‌باشد که در تحریک رهاسازی CCK دخیل است. به نظر می‌رسد سرین پروتئازها، با غیرفعال کردن پپتید رهاکننده CCK در مجرای روده کوچک، مانع از ترشح لوزالمعده می‌شوند. بنابراین نتیجه مجموع ترشح بیکربنات و آنزیم بستگی به فرآیند پس‌خوراند نسبت به هر دو ترشح فوق دارد. اسیدی شدن دوازدهه، باعث رها شدن سکرترین می‌شود که مسیر عصبی واگ و سایر مسیرهای عصبی را تحریک کرده و سلولهای مجاری لوزالمعده را فعال می‌کند تا بیکربنات ترشح کنند. سپس این بیکربنات، اسید موجود در دوازدهه را خنثی می‌کند و قوس پس‌خوراند کامل می‌شود. پروتئینهای رژیم غذایی به پروتئازها متصل می‌شوند و در نتیجه CCK-RF آزاد را افزایش می‌دهند. سپس CCK با غلظت‌های فیزیولوژیک در خون آزاد می‌شود، که عمدتاً از طریق مسیرهای عصبی است (واگال-واگال). این عمل، موجب ترشح آنزیمی لوزالمعده با تحریک استیل کولین می‌گردد. تا زمانی که پروتئین‌ها در دوازدهه هضم نشوند، پروتئازها همچنان از پانکراس ترشح می‌شوند. در این هنگام، ترشح پروتئازهای پانکراسی، کاهش یافته و به سطح پایه‌ای می‌رسد. بدین ترتیب، این مرحله در فرآیند پس‌خوراند کامل می‌شود.

### پانکراتیت حاد

#### ملاحظات کلی

اخیراً طبق گزارش NIS<sup>۲</sup> در ایالات متحده تخمین زده شده است که پانکراتیت حاد شایع‌ترین علت گوارشی منجر به بستری بیماران می‌باشد. میزان بروز پانکراتیت در کشورهای مختلف متفاوت است و بستگی به علت آن (مثلاً، الکل، سنگ‌های کیسه صفرا، عوامل متابولیک، و داروها) دارد (جدول ۱-۳۷۱). میزان بروز سالانه تخمینی ۳۵-۱۳ مورد پانکراتیت حاد به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر می‌باشد. پانکراتیت حاد منجر به بیش از ۲۵,۰۰۰ بستری شدن سالانه در بیمارستان می‌شود. میانه مدت بستری در بیمارستان ۴ روز و میانه هزینه بیمارستانی ۶,۰۹۶ دلار و مرگ و میر ۱ درصد می‌باشد. تخمین هزینه سالانه به ۲/۶ میلیارد دلار می‌رسد. میزان بستری با افزایش سن افزایش می‌یابد، در میان

## جدول ۱-۳۷۱ علل پانکراتیت حاد

## علل شایع

سنگ‌های صفراوی (شامل میکرولیتاز)

الکل (الکلسم حاد و مزمن)

هیپرتری‌گلیسریدمی

کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگرا دانوسکوپیک (ERCP)، به ویژه

پس از مانومتری صفراوی

داروها (آزانوپرین، ۶- مرکابتیورین، سولفونامیدها، استروژن‌ها،

تتراسایکلین، اسیدوالبرونیک، داروهای ضد HIV، ۵-

آمینوسالسیلیک اسید [5-ASA])

تروما (به ویژه ترومای شکمی غیرنافذ)

پس از جراحی (جراحی‌های شکمی و غیرشکمی)

## علل غیرشایع

علل عروقی، و واسکولیت‌ها (حالت‌های ایسکمیک - هیپوپرفوزیون

پس از جراحی قلبی)

بیماری‌های بافت همبندی و -پور برای ترومبونیک

ترومبوسیتونیک (TTP)

سرطان‌های پانکراس

هیپرکلسمی

دیورتیکولوم اطراف آمبولی

پانکراس دوقسمتی

پانکراتیت ارثی

فیبروز کیستی

نارسایی کلیه

عفونت‌ها (اوربون، کوکساکسی ویروس، سیتومگالو ویروس، اکو ویروس،

انگل‌ها)

خودایمن (مانند نوع ۱ و نوع ۲)

عللی که باید در بیماران مبتلا به حملات راجعهٔ پانکراتیت حاد

بدون علت مشخص در نظر گرفت

بیماری مخفی درخت صفراوی یا -مجاری لوزالمعده، به ویژه

سنگ‌های صفراوی ریز، و -لجن صفراوی

داروها

سوء مصرف الکل

متابولیک: هیپرتری‌گلیسریدمی، هیپرکلسمی

آناتومیک: پانکراس دو قسمتی

سرطان پانکراس

نئوپلاسم موسینی پاپیلاری اینتراداکنال (IPMN)

پانکراتیت ارثی

فیبروز کستی

خودایمنی

ایدیوپاتیک

فاکتوری (از جمله داروها یا الکل) که باعث افزایش ناگهانی سطح تری‌گلیسریدهای سرم شوند، می‌توانند زمینه را برای پانکراتیت حاد فراهم کنند. خطر بروز پانکراتیت در بیماران مبتلا به کمبود آپولیپوپروتئین CII افزایش می‌یابد؛ آپولیپوپروتئین CII، لیپوپروتئین لیپاز را فعال می‌سازد؛ آنزیم نامبرده، نقش مهمی در پاکسازی شیلومیکرون از گردش خون دارد. بیماران مبتلا به دیابت که دچار کتواسیدوز شده‌اند و کسانی که داروهای خاصی (مانند ضد بارداری‌های خوراکی) را مصرف می‌کنند نیز ممکن است سطوح بالای از تری‌گلیسرید داشته باشند. حدود ۲-۱۰ درصد پانکراتیت‌های حاد با مصرف دارو در ارتباط هستند. داروها یا از طریق واکنش‌های افزایش حساسیت باعث پانکراتیت می‌شوند و یا از راه تولید متابولیت‌های سمی؛ اگرچه در برخی موارد، روشن نیست که کدام مکانیسم عامل پانکراتیت است (جدول ۱-۳۷۱).

از نظر پاتولوژی، پانکراتیت حاد از پانکراتیت بینابینی<sup>۱</sup> (جریان خون پانکراس حفظ می‌شود) که معمولاً خودمحدود است تا پانکراتیت نکروزان (جریان خون پانکراس قطع شده است) متغیر است. در پانکراتیت نکروزان، میزان نکروز با شدت حمله و عوارض سیستمیک آن مرتبط است. خود هضمی یکی از نظریه‌های بیماری‌زایی می‌باشد که در حال حاضر پذیرفته شده است. که بر اساس آن پانکراتیت هنگامی ایجاد می‌شود که آنزیم‌های پروتئولیتیک (مثلاً، تریپسینوژن، کیموتریپسینوژن، پروالاستاز، و آنزیم‌های لیپولیتیک مانند فسفولیپاز A<sub>2</sub>) به جای آن که در مجرای داخلی روده فعال شوند، در سلول‌های آسینار لوزالمعده فعال می‌شوند. گمان می‌رود که برخی عوامل (مثلاً، آندوتوکسین‌ها، اگزوتوکسین‌ها، عفونت‌های ویروسی، ایسکمیک، استرس اکسیداتیو، کلسم لیزوزومی، و ضربهٔ مستقیم) فعال‌سازی زودرس تریپسین را تسهیل می‌کنند. آنزیم‌های پروتئولیتیک فعال شده، به ویژه تریپسین، نه تنها بافت‌های لوزالمعدی و دور لوزالمعدی را هضم می‌کنند بلکه می‌توانند سایر آنزیم‌ها، از قبیل الاستاز و فسفولیپاز A<sub>2</sub> را نیز فعال نمایند. فعال شدن خودبخود تریپسین نیز ممکن است روی دهد.

## فعال شدن آنزیمهای پانکراس در آسیب‌زایی پانکراتیت حاد

اخیراً، چندین مطالعه مطرح کرده‌اند که سیر بیماری پانکراتیت از سه مرحله عبور می‌کند. مرحله اول، شامل فعال شدن آنزیمهای هضم‌کننده درون لوزالمعده و آسیب به سلول آسینار می‌باشد. به نظر می‌رسد فعال شدن تریپسین از طریق هیدرولازهای لیزوزومی نظیر کاتپسین B صورت می‌گیرد که این هیدرولازها همراه با آنزیمهای هضمی در ارگانل‌های درون سلولی ذخیره می‌شوند؛ اخیراً معتقداند که آسیب سلول انگورکی (acinar) نتیجه فعال شدن تریپسین است. مرحله دوم پانکراتیت، شامل فعال شدن، فراخوانی شیمیایی<sup>۱</sup>، و به دام افتادن لکوسیت‌ها و ماکروفاژها در پانکراس است که منجر به تقویت واکنش التهابی در درون پانکراس می‌گردد. تخلیه نوتروفیل در اثر تجویز قبلی سرم ضدنوتروفیل باعث کاهش شدت پانکراتیت القا شده به طور آزمایشی می‌گردد. همچنین شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهند نوتروفیل‌ها می‌توانند تریپسینوژن را فعال کنند. بنابراین، فعال شدن تریپسینوژن درون سلول انگورکی لوزالمعده می‌تواند یک فرآیند دومرحله‌ای باشد، (یعنی یک مرحله زودرس مستقل از نوتروفیل و یک مرحله تأخیری وابسته به نوتروفیل). مرحله سوم پانکراتیت، ناشی از آنزیمهای پروتولیتیک فعال شده و سیتوکین‌ها می‌باشد که از لوزالمعده ملتهب آزاد شده و روی اعضای دوردست اثر می‌گذارند. آنزیمهای پروتولیتیک فعال شده، به ویژه تریپسین، نه فقط بافت‌های لوزالمعده و اطراف لوزالمعده بلکه آنزیمهای دیگر نظیر الاستاز و فسفولیپاز A<sub>2</sub> را فعال می‌کنند. سپس سیتوکین‌ها و آنزیمهای فعال شده، غشاهای سلولی را هضم کرده و باعث پرتولیز، ادم، و خونریزی روده‌ای، آسیب عروقی، نکروز انعقادی، نکروز چربی، و نکروز سلول پارانشیمی می‌گردند. آسیب و مرگ سلولی منجر به آزاد شدن پپتیدهای برادری‌کینین، مواد آرواکتو و هیستامین می‌شود که می‌توانند موجب گشاد شدن رگها، افزایش نفوذپذیری رگها، ادم و اثرات عمیق بر بسیاری از اعضا شوند. سندرم پاسخ التهابی سیستمیک<sup>۲</sup> (SIRS) و سندرم زجر تنفسی (ARDS) و نیز نارسایی چندعضوی ممکن است در اثر این زنجیره وقایع موضعی و نیز اثر بر اعضای دوردست رخ دهند. تعدادی از فاکتورهای ژنتیکی می‌توانند احتمال آسیب

شدید پانکراس را در پانکراتیت حاد، پانکراتیت مکرر و پانکراتیت مزمن افزایش دهند و/یا شدت آن را تغییر دهند. تمام فاکتورهای استعداد ژنتیکی بر کنترل فعالیت تریپسین در سلول آسینار پانکراس متمرکز می‌باشند چرا که به عنوان ژن‌های کاندید مرتبط با کنترل داخل پانکراسی تریپسین شناخته شده‌اند. پنج ژن تأثیرگذار بر آسیب‌پذیری پیدا شده‌اند: (۱) ژن تریپسینوژن کاتیونیک (PRSSI)، (۲) مهارگر تریپسین ترشحی لوزالمعدی (SPINK1)، (۳) ژن تنظیم‌کننده هدایت خلال غشایی فیروز کیستی (CFTR)، (۴) ژن کیموتریپسین C (CTRC) و (۵) گیرنده حساس به کلسیم (CASR). بررسی سایر واریان‌های ژنتیکی در حال انجام است و ژن‌های جدیدی در آینده به این لیست افزوده خواهند شد. با کشف این ژن‌ها، مسائل فیزیولوژیک، اخلاقی و طبی متعددی به وجود خواهند آمد و ارجاع به مشاور ژنتیک توصیه می‌شود.

## رویکرد به بیمار: درد شکم

درد شکم علامت اصلی پانکراتیت حاد است. درد ممکن است از یک ناراحتی خفیف و تا زجر شدید، مداوم، و ناتوان‌کننده متغیر باشد. به طور مشخص، این درد، که بنا به خصلت خود ثابت و خسته‌کننده می‌باشد، در اپی‌گاستر و ناحیه دوربافی قرار دارد و اغلب به پشت، قفسه سینه، پهلوها، و قسمت تحتانی شکم انتشار می‌یابد. تهوع، استفراغ، و اتساع شکمی ناشی از کاهش تحرک معده و روده‌ها و پریتونیت شیمیایی نیز از شکایات شایع می‌باشند.

در معاینه فیزیکی بیمار غالباً مضطرب و نگران به نظر می‌رسد. تب خفیف، تاکی‌کاردی، و کاهش فشارخون نسبتاً شایع‌اند. بروز شوک امری نامعمول نبوده و ممکن است ناشی از موارد زیر باشد: (۱) کاهش حجم خون ثانویه به آگزوداسیون خون و پروتئین‌های پلاسما به درون فضای خلف صفاقی (۲) افزایش تشکیل و ره‌اشدن پپتیدهای کینینی، که باعث گشادی رگی و افزایش نفوذپذیری رگی می‌شوند؛ و (۳) اثرات

1- chemoattraction

2- systemic inflammatory response syndrome

بالا باقی بماند. به خاطر دارید که افزایش آمیلاز در سرم و ادرار به غیر از پانکراتیت، در بسیاری دیگر از بیماری‌های دیگر نیز دیده می‌شود (جدول ۲-۳۷۰ فصل ۳۷۰). نکته مهم آن است که، مبتلایان به اسیدمی (pH سرخرگی کمتر یا مساوی ۷٫۳۲) ممکن است افزایش‌های کاذبی در آمیلاز سرم داشته باشند. این یافته توضیح می‌دهد که چرا مبتلایان به کتواسیدوز دیابتی ممکن است افزایش‌های چشمگیری در آمیلاز سرم بدون هیچ‌گونه شواهد دیگری از پانکراتیت حاد داشته باشند. فعالیت لیپاز سرمی هم‌تراز با فعالیت آمیلاز افزایش می‌یابد و اختصاصی‌تر است. اندازه‌گیری لیپاز سرم می‌تواند در افتراق علل غیرلوزالمعدی هیپرآمیلازمی از علل لوزالمعدی، فوق‌العاده سودمندند. لکوسیتوز ( $15,000$  تا  $20,000$  لکوسیت در هر میکرولیتر) غالباً دیده می‌شود. بیماران با بیماری شدیدتر ممکن است نشان‌دهنده تغلیظ خون همراه با مقادیر همتوکریت بالای  $44\%$  و/یا ازوتمی همراه با BUN بالای  $22$  باشند که به علت از دست رفتن پلاسما به درون فضای خلف صفاقی و حفره صفاقی می‌باشد.

تغلیظ خون ممکن است نشانه‌ای از یک بیماری شدیدتر، یعنی نکروز لوزالمعدی باشد. ازوتمی یک عامل خطر ساز پراهمیت برای مرگ و میر است. هیپرگلیسمی شایع است و ناشی از عوامل متعدد، شامل کاهش ترشح انسولین، افزایش ترشح گلوکاگن، و افزایش برون‌ده گلوکوکورتیکوئیدهای فوق‌کلیوی و کاتکول‌آمین‌های فوق‌کلیوی، می‌باشد. هیپوکلسمی در حدوداً  $25\%$  از موارد دیده می‌شود، و بیمار ریزی آن به‌طور کامل درک نشده است. هر چند در بررسی‌های قبلی چنین مطرح می‌شد که پاسخ غده پاراتیروئید به کاهش کلسیم سرم مختل می‌شود، اما مشاهدات بعدی نتوانسته‌اند این عقیده را تأیید کنند. صابونی شدن درون صفاقی کلسیم توسط اسیدهای چرب در نواحی نکروز چربی گهگاه دیده می‌شود، که مقادیر زیادی از آن (بالغ بر  $6,0$  گرم) در مایع آسیت حل شده یا معلق می‌شوند. این قبیل "تشکیل صابون" ممکن است در مبتلایان به پانکراتیت، هیپوکلسمی خفیف، و آسیت ناچیز یا بدون هرگونه آسیت واضح نیز چشمگیر باشد. هیپر بیلی‌روبینمی [بیلی‌روبین سرمی بالای  $6\text{Ammol}$ ]

سیستمیک آنزیم‌های پروتئولیتیک و لیپولیتیک رها شده به درون گردش خون. زردی به‌طور ناشایع رخ می‌دهد و در صورت بروز معمولاً ناشی از ادم سر لوزالمعدی همراه با تحت فشار قرار گرفتن قسمت درون لوزالمعدی مجرای مشترک صفراوی یا عبور یک سنگ صفراوی یا لجن صفراوی می‌باشد. گرهک‌های اریتماتوی پوستی ناشی از نکروز جری زیر پوستی، ممکن است یافت شوند. در  $10$  تا  $20$  درصد از بیماران، یافته‌های ریوی، شامل رال‌های قاعده‌ای، آتلکتازی، و افوزیون جنبی (که مورد اخیر در بیشتر موارد در سمت چپ قرار دارد)، وجود دارند. درد خیزی (تندرنس) شکمی و سفتی ماهیچه‌های شکمی به درجات متغیری وجود دارند، اما، در مقایسه با درد شدیدی که وجود دارد، این نشانه‌ها ممکن است چندان تأثیرگذار و چشمگیر نباشند. صداهای روده معمولاً کاهش یافته‌اند یا وجود ندارند. در اواخر سیر بیماری (پس از حدود  $4$  تا  $6$  هفته) لوزالمعدی بزرگ همراه با تجمع حاد مایع، نکروز ارگانیزه یا یک کیست کاذب لوزالمعدی ممکن است در قسمت فوقانی شکم قابل لمس باشد. یک تغییر رنگ ضعیف آبی در اطراف ناف (نشانه کولن<sup>۱</sup>) ممکن است در نتیجه خونریزی به داخل صفاق رخ دهد، و تغییر رنگ آبی-قرمز-ارغوانی یا سبز-قهوه‌ای در پهلوها (نشانه ترنر<sup>۲</sup>) نشان‌دهنده کانابولسم بافتی هموگلوبین ناشی از پانکراتیت شدید نکروزان با خونریزی می‌باشد.

### داده‌های آزمایشگاهی

تشخیص پانکراتیت حاد معمولاً از طریق ردیابی افزایش سطح آمیلاز و لیپاز سرم مسجل می‌شود. اگر ایسکمی، سوراخ‌شدگی یا انفارکتوس روده رد شوند، مقادیر معادل سه برابر حد طبیعی یا بیشتر، عملاً تشخیص را قطعی می‌کنند. با این وجود، به نظر می‌رسد هیچ‌گونه همبستگی قطعی بین شدت پانکراتیت و میزان افزایش لیپاز و آمیلاز سرم وجود ندارد. پس از گذشت  $3-7$  روز، حتی در صورتی که شواهد پانکراتیت هنوز وجود داشته باشند، مقادیر سرمی تام آمیلاز معمولاً به حد طبیعی برمی‌گردند. با این وجود، سطح ایزوآمیلاز لوزالمعدی و لیپاز ممکن است به مدت  $7$  تا  $14$  روز

غیرطبیعی در معاینه شکم دارند. بررسی‌های آزمایشگاهی غالباً نشان‌دهنده لکوسیتوز، هیپوکلسمی، و هیپرگلیسمی می‌باشند. با این حال وجود نشانگرهای شدت بیماری، شامل تغلیظ خون (هماتوکریت بالای ۴۴ درصد)، ازوتمی در زمان پذیرش (BUN بالای ۲۲mg/dL)، SIRS، نشانه‌های نارسایی ارگان‌ها (جدول ۳-۳۷۱) برای تشخیص ضروری نیست.

تشخیص افتراقی باید شامل اختلالات زیر باشد:

- (۱) سوراخ‌شدگی احشاء، به‌ویژه زخم پپتیک،
- (۲) کوله‌سیستیت حاد و کولیک صفراوی، (۳) انسداد حاد روده،
- (۴) انسداد رگی مزانتریک، (۵) کولیک کلیوی،
- (۶) انفارکتوس میوکارد تحتانی، (۷) آنوریسم شکافنده آئورتی، (۸) اختلالات بافت همبند همراه با واسکولیت،
- (۹) پنومونی، و (۱۰) کتواسیدوز دیابتی. افتراق کوله‌سیستیت حاد از پانکراتیت حاد ممکن است دشوار باشد، زیرا افزایش آمیلاز سرم ممکن است در هر دوی این اختلالات مشاهده شود. درد با منشأ مجاری صفراوی بیشتر به سمت راست یا ایپی‌گاستریک است تا اطراف ناف یا ربع فوقانی چپ و می‌تواند شدیدتر باشد؛ ایلئوس معمولاً وجود ندارد. سونوگرافی در مسجل نمودن تشخیص سنگ‌کیسه صفرا و کوله‌سیستیت سودمند می‌باشد. انسداد روده‌ای ناشی از عوامل مکانیکی را می‌توان از روی سابقه درد کرشنده - دیکرشنده، یافته‌های به دست آمده در معاینه شکم، و CT اسکن شکم که نشان‌دهنده تغییرات مشخصه انسداد مکانیکی می‌باشند، از پانکراتیت افتراق داد. انسداد رگی حاد مزانتریک معمولاً در بیماران سالخورده ناتوان‌شده‌ای که دچار لکوسیتوز خفیف، اتساع شکم، و اسهال خونی می‌باشند مورد ظن قرار گرفته و به وسیله CT یا MR آنژیوگرافی تأیید می‌شود. واسکویت ناشی از لوپوس اریتماتوی سیستمیک و پلی‌آرتریت گرهی ممکن است با پانکراتیت اشتباه گرفته شوند، به‌ویژه به این علت که پانکراتیت ممکن است به‌عنوان یکی از عوارض این بیماری‌ها پدیدار گردد. کتواسیدوز دیابتی اغلب با درد شکمی و افزایش سطح سرمی تام آمیلاز همراه است، و بدین ترتیب دقیقاً پانکراتیت حاد را تقلید می‌کند. با این وجود، سطح سرمی لیپاز در کتواسیدوز دیابتی بالا نمی‌رود.

(بیش از ۴۰mg/dL) [در حدوداً ۱۰ درصد از بیماران دیده می‌شود. با این وجود، زردی گذرا بوده، و سطح سرمی بیلی‌روبین ظرف مدت ۴ تا ۷ روز به حد طبیعی باز می‌گردد. سطح سرمی آلکالن فسفاتاز و آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) نیز به‌طور گذرا بالا می‌روند و همتراز با مقادیر سرمی بیلی‌روبین می‌باشند که این مسئله می‌تواند به بیماری مرتبط با کیسه صفرا یا التهاب سرپانکراس اشاره داشته باشد. هیپوتری‌گلیسریدمی در ۱۰-۵٪ از موارد رخ می‌دهد، و سطح سرمی آمیلاز در این بیماران اغلب به‌طور کاذب طبیعی است (فصل ۳۷۰). حدوداً ۱۰-۵ درصد از بیماران هیپوکسمی دارند (PO<sub>2</sub> سرخرگی کمتر یا مساوی ۶۰mmHg)، که ممکن است اعلام وقوع سندرم زجر تنفسی بزرگسالان باشد. سرانجام، گهگاه الکتروکاردیوگرام در پانکراتیت حاد، غیرطبیعی بوده و با ناهنجاری‌های قطعه ST و موج T که تقلیدکننده ایسکمی میوکارد می‌باشند، همراه است.

در بخش اورژانس سونوگرافی شکمی به‌عنوان اولین مدالیته تصویربرداری تشخیصی توصیه می‌شود و بیشترین کاربرد را در ارزیابی بیماری سنگ کیسه صفرا و سر پانکراس دارد.

مورفولوژی پانکراتیت حاد در CT توسط معیار بازنگری شده آتلانتا بدین ترتیب دسته‌بندی شده است: (۱) پانکراتیت بنیایی، (۲) پانکراتیت نکروزان، (۳) پانکراتیت حاد با تجمع مایع، (۴) کیست کاذب پانکراس، (۵) تجمع نکروزی حاد (ANC)، (۶) نکروز پانکراس دارای دیواره (WON) (جدول ۲-۳۷۱ و شکل ۱-۳۷۱). **بررسی‌های رادیوگرافیک مفید در تشخیص پانکراتیت حاد در فصل ۳۷۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند و فهرستی از آنها در جدول ۱-۳۷۰ آمده است.**

### تشخیص

هرگونه درد شدید حاد در شکم یا پشت باید احتمال پانکراتیت حاد را در نظر آورد. تشخیص نیازمند وجود دو مورد از سه کراتیریای زیر است: (۱) درد تپیک شکم در اپیگاستر که ممکن است به پشت تیر بکشد، (۲) افزایش سه برابری یا بیشتر در سطح سرمی آمیلاز و/یا لیپاز، و (۳) یافته‌های مؤید پانکراتیت حاد در تصویربرداری مقطعی از شکم. همچنین بیماران تهوع، استفراغ، تب، تاکی‌کاردی، و وجود یافته‌های

جدول ۲-۳۷۱ تعریف‌های بازنگری شده آتلانتا راجع به تظاهرات مرفولوژیک پانکراتیت حاد

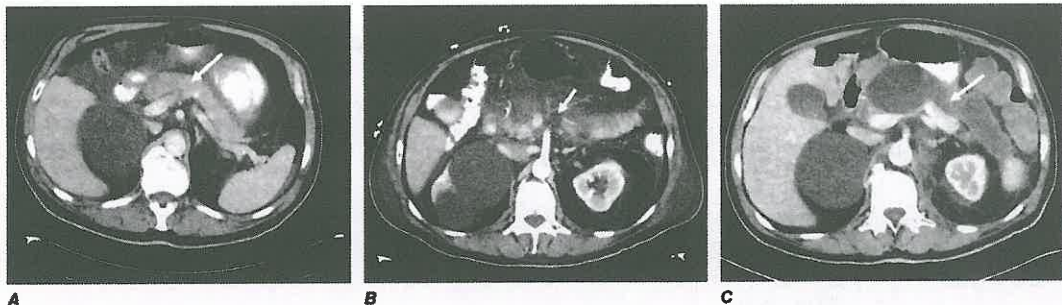
تظاهرات مرفولوژیک	تعریف	معیار CT
پانکراتیت بینابینی	التهاب حاد پارانشیم پانکراس و بافت‌های اطراف پانکراس، اما بدون نکروز بافتی قابل شناسایی	حاجب شدن پارانشیم پانکراس توسط ماده حاجب وریدی، یافته‌ای مبنی بر نکروز اطراف پانکراس وجود ندارد.
پانکراتیت نکروزان	التهاب همراه با نکروز پارانشیم پانکراس و / یا نکروز اطراف پانکراس	عدم حاجب شدن پارانشیم پانکراس یا ماده حاجب وریدی و / یا وجود یافته‌های نکروز اطراف پانکراس (مراجعه به مبحث پایین، ANC و WON)
تجمع حاد مایع در پانکراس	مایع اطراف پانکراس به همراه پانکراتیت ادماتوی بینابینی و عدم وجود نکروز اطراف پانکراس. این اصطلاح تنها به مناطقی از مایع اطراف پانکراس اطلاق می‌شود که در طول ۴ هفته بعد از شروع پانکراتیت بینابینی ادماتو مشاهده شود و تظاهراتی از کیست کاذب نداشته باشد.	در شرایط پانکراتیت بینابینی ادماتو رخ می‌دهد، تجمع همگون با دانسیته مایع، توسط صفحات طبیعی فاسیایی اطراف پانکراس محدود می‌شود، هیچ‌گونه دیواره مشخصی، تجمع مایع را نمی‌پوشاند، مجاور پانکراس (عدم انتشار به داخل پانکراس)
کیست کاذب پانکراس	تجمع مایع دارای پوشش همراه با یک دیواره التهابی مشخص که معمولاً خارج از پانکراس قرار دارد و نکروز کمی وجود دارد یا نکروز ندارد. این عارضه بیش از ۴ هفته بعد از شروع پانکراتیت بینابینی ادماتو رخ می‌دهد.	با حدود مشخص، معمولاً گرد یا بیضی دانسته همگون مایع عدم وجود جزء غیر مایع دیواره کاسه مشخص؛ دارای پوشش کامل کامل شدن آن معمولاً به بیش از ۴ هفته از شروع پانکراتیت حاد نیاز دارد؛ بعد از پانکراتیت بینابینی ادماتو رخ می‌دهد.
تجمع نکروزی حاد (ANC)	تجمعی حاوی مقادیر متغیر مایع و نکروز همراه پانکراتیت نکروزان؛ نکروز می‌تواند پارانشیم پانکراس و / یا بافت‌های اطراف پانکراس را درگیر کند.	تنها در شرایط پانکراتیت حاد نکروزان رخ می‌دهد. دانسته ناهمگون و غیر مایع با درجات متفاوت در محل‌های مختلف (بعضی از آنها در مراحل اولیه همگون هستند)، هیچ‌گونه دیواره مشخصی تجمع را نمی‌پوشاند. محل - داخل پانکراس و / یا خارج پانکراس
نکروز دارای دیواره	تجمع بانکراسی بالغ و پوشش دار و / یا نکروز اطراف بانکراسی که دیواره التهابی مشخصی را ایجاد کرده است	دانسته ناهمگون مایع و غیر مایع با درجات متفاوت خفیه‌دار بودن (بعضی از موارد ممکن است همگون به نظر برسند) دیواره مشخص با پوشش کامل
(WON)	معمولاً بیش از ۴ هفته از شروع پانکراتیت نکروزان رخ می‌دهد.	محل - داخل و / یا خارج پانکراس معمولاً ۴ هفته بعد از شروع پانکراتیت نکروزان حاد، بالغ می‌شود.

## سیسی بالینی، تعریف و طبقه‌بندی

### فازهای پانکراتیت حاد

دو فاز برای پانکراتیت حاد تعریف شده است: زودرس (کمتر از ۲ هفته) و دیررس (بیش از ۲ هفته)، که عمدتاً دوره بیمارستانی بیماری را توصیف می‌کند. در فاز زودرس پانکراتیت حاد، که ۱ تا ۲ هفته طول می‌کشد، شدت توسط پارامترهای بالینی تعریف می‌شود (به جای یافته‌های مرفولوژیک). بیشتر بیماران با SIRS تظاهر

طبقه‌بندی بازنگری شده آتلانتا (۱) فازهای پانکراتیت حاد را تعریف می‌کند، (۲) شدت پانکراتیت حاد را تعریف می‌کند و (۳) تعریف‌های تصویربرداری را به صورت زیر مشخص می‌سازد.



**شکل ۱-۳۷۱ پانکراتیت حاد: سیر تحول در CT.** (A) CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب از شکم بیماری که دارای پارامترهای بالینی و بیوشیمیای مطرح کننده پانکراتیت حاد بوده و به محض پذیرش مورد تصویربرداری قرار گرفته است. به نمای غیرطبیعی پارانشیم پانکراس (پیکان) که مطرح کننده پانکراتیت بینابینی است توجه کنید. (B) CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب از شکم همان بیمار، پس از ۶ روز؛ CT اسکن به علت تب پایدار و SIRS انجام شده است. نواحی قابل توجهی از عدم تقویت (nonenhancement) در پانکراس دیده می شود که دال بر وسعت یافتن نکروز است؛ نکروز به ویژه در تنه و گردن پانکراس (پیکان) مشهود است. توجه داشته باشید که در CT اسکن انجام شده در ۴۸ ساعت نخست بستری، ممکن است نکروز نادیده گرفته شود و یا کمتر از حد واقعی برآورد گردد. (C) CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب از شکم همان بیمار، دو ماه پس از شروع اپیزود پانکراتیت حاد. در CT، شواهدی از تجمع مایع دیده می شود که با نکروز ارگانیزه پانکراس سازگار است (پیکان).

### شدت پانکراتیت حاد ۳ طبقه بندی شدت برای

پانکراتیت حاد تعریف شده است: خفیف، شدت متوسط، و شدید. در پانکراتیت حاد خفیف عوارض موضعی یا نارسایی ارگان وجود ندارد. اکثر بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد بینابینی، دچار پانکراتیت خفیف هستند. در پانکراتیت حاد خفیف، بیماری خود محدود است و معمولاً حدود ۳ تا ۷ روز بعد از شروع درمان به صورت خودبه خودی بهبود می یابد. در صورتی که بیمار گرسنه باشد، عملکرد روده طبیعی باشد، و تهوع و استفراغ نداشته باشد، می توان تغذیه خوراکی را از سر گرفت. معمولاً، یک رژیم غذایی با هضم آسان یا کاملاً مایع برای شروع وعده غذایی توصیه می شود؛ با این حال، بعد از بهبودی پانکراتیت حاد خفیف، رژیم جامد کم چربی نیز منطقی به نظر می رسد.

پانکراتیت حاد با شدت متوسط با نارسایی ارگان گذرا (بهبودی در کمتر از ۴۸ ساعت) یا عوارض موضعی یا سیستمیک در نبود نارسایی ارگان پایدار مشخص می شود. ممکن است این بیماران دچار نکروز باشند یا نه، اما ممکن است دچار عارضه موضعی مانند تجمع مایع شده باشند و به بستری طول کشیده بیش از یک هفته نیاز داشته باشند.

پانکراتیت حاد شدید با نارسایی ارگان پایدار (بیش از ۴۸ ساعت) مشخص می شود. نارسایی ارگان می تواند تک عضوی یا چند عضوی باشد. برای ارزیابی نکروز و / یا عوارض باید CT یا MRI انجام شود. در صورتی که با

می یابند، و اگر تداوم پیدا کند، بیماران در معرض نارسایی اعضا هستند. برای تعریف نارسایی عضوی، ۳ عضو باید بررسی شوند: تنفس، قلبی عروقی و کلیوی. بر اساس سیستم امتیازبندی مارشال نارسایی عضو به صورت امتیاز ۲ یا بیشتر از یکی از این ۳ سیستم ارگانی تعریف می شود. نارسایی عضوی پایدار (بیش تر از ۴۸ ساعت) مهم ترین یافته ای بالینی در خصوص شدت اپیزود پانکراتیت حاد است. نارسایی عضوی که بیش از یک عضو را درگیر کند تحت عنوان نارسایی عضوی چند سیستمی در نظر گرفته می شود. در طول ۴۸ ساعت اول بستری به علت پانکراتیت حاد، تصویربرداری CT مورد نیاز نیست و توصیه نشده است.

فاز دیررس، با دوره طول کشیده بیماری مشخص می شود و ممکن است برای ارزیابی عوارض موضعی به تصویربرداری نیاز باشد. همانند فاز زودرس، مهم ترین پارامتر بالینی شدت، نارسایی ارگان پایدار است. ممکن است این بیماران نیاز به مراقبت های حمایتی مانند دیالیز کلیوی، ونتیلاتور یا نیاز به تغذیه مکمل از راه وریدی یا نازوژونال داشته باشند. تظاهرات رادیولوژیک مهمی که در این فاز شناسایی می شوند، پانکراتیت نکروزان در CT می باشد. عموماً، نکروز زمان بستری را طولانی می کند و در صورتی که عفونی شود ممکن است نیاز به مداخلات جراحی، اندوسکوپی یا از راه پوست داشته باشند.

شده است، بینایی یا نکرروزان. بهترین زمان ارزیابی با CT، ۳ تا ۵ روز از بستری، هنگامی که بیمار به مراقبت‌های حمایتی پاسخ نمی‌دهد و باید به دنبال عوارض موضعی مانند نکرروز بگردیم می‌باشد. در مطالعات اخیر استفاده بیش از اندازه CT در پانکراتیت حاد گزارش شده است و این که CT در روزهای اولیه درمان پانکراتیت حاد، بر قضاوت بالینی برتری ندارد. معیار بازنگری شده همچنین خلاصه‌ای از اصطلاحات عوارض و تجمعات مایع را به همراه تصویربرداری CT در بردارد تا به گزارش یافته‌ها کمک کند. تظاهرات مرفولوژیک موضعی در جدول ۱-۳۷۱ خلاصه شده است. پانکراتیت بینایی در ۹۰ تا ۹۵ درصد موارد بستری پانکراتیت حاد رخ می‌دهد و با بزرگی منتشر پانکراس، حاجب شدن همگونی<sup>۱</sup>، و تغییرات التهابی خفیف یا رشته رشته شدن<sup>۲</sup> اطراف پانکراس مشخص می‌شود. علایم عموماً با یک هفته بستری بهبود می‌یابد. پانکراتیت نکرروزان در ۵ تا ۱۰ درصد موارد بستری پانکراتیت حاد رخ می‌دهد و تا چند روز بعد از بستری بهبود نمی‌یابد. با عدم حاجب شدن پارانشیم پانکراس توسط ماده حاجب وریدی و / یا وجود یافته‌های نکرروز اطراف پانکراس مشخص می‌شود. با توجه به معیار بازنگری شده<sup>۱</sup> آتالنتا، ماهیت نکرروز پانکراس و اطراف پانکراس متغیر می‌باشد چرا که ممکن است جامد باقی بماند یا مایع شود، استریل باقی بماند یا عفونی شود، در طول زمان باقی بماند یا از بین برود. تشخیص از طریق CT عوارض موضعی، به خصوص نکرروز، در بیمارانی که به درمان پاسخ نمی‌دهند بسیار حیاتی است، چرا که بیماران مبتلا به نکرروز استریل و عفونی در ریسک بیشتری برای مرگ و میر قرار دارند (شکل ۱۸-۳۷۱، ۲-۳۷۱ و ۳-۳۷۱). در پانکراتیت نکرروزان، متوسط شیوع نارسایی ارگان‌ها حدود ۵۴ درصد است. در نکرروز عفونی، احتمالاً شیوع نارسایی ارگان‌ها اندکی بیشتر از نکرروز استریل می‌باشد. در صورت نارسایی یک دستگاه، خطر مرگ و میر ۳ تا ۱۰ درصد است، اما در نارسایی چند دستگاهی، این میزان به حدود ۴۷ درصد می‌رسد.

## جدول ۳-۳۷۱ پانکراتیت حاد شدید

### عوامل خطر ساز برای شدت بیماری

- سن بالای ۶۰ سال
- چاقی، BMI > ۳۰
- بیماری همراه (charlson comorbidity index)

### نشانه‌های شدت بیماری در زمان پذیرش یا ۲۴ ساعت اول

- SIRS با وجود ۲ یا بیشتر از کرائترهای ذیل:  
دمای مرکزی بالای ۳۸°C یا زیر ۳۶°C، ضربان قلب بیش از ۹۰ در دقیقه، تنفس بیش از ۲۰ عدد در دقیقه یا Pco<sub>2</sub> کمتر از ۳۲mmHg، شمارش گلبول سفید خون بیش از ۱۲۰۰۰/μL، کمتر از ۴۰۰۰/μL یا ۱۰٪ باند

### APACHE II

- تغلیظ خون (>۴۴٪ Hct)

- BUN در هنگام بستری بیشتر از ۲۷mg/dL

### امتیاز BISAP

- BUN > ۲۵mg/dL

- I: اختلال وضعیت ذهنی

- S: SIRS (وجود ۲ مورد یا بیش تر از ۴ مورد)

- A: سن بالای ۶۰ سال

- P: افور بون بلورال

- نارسایی ارگان‌ها (امتیاز تغییر یافته مارشال)

- قلبی - عروقی: BP سیستولی کمتر از ۹۰mmHg، ضربان قلب بالای ۱۳۰ در دقیقه

- ریه‌ی: PaO<sub>2</sub> < ۶۰mmHg

- کلیوی: کراتینین سرمی بالای ۲mg/dL

### نشانه‌های شدت بیماری در طی بستری

- نارسایی پایدار ارگان‌ها

- نکرروز پانکراس

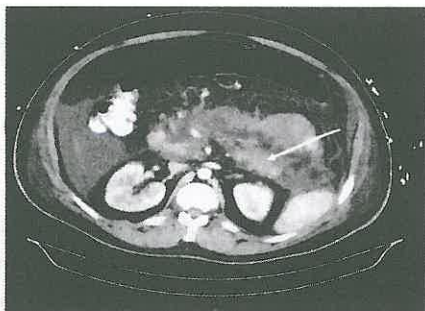
APACHE II: ارزیابی سلامت مزمن و فیزیولوژی حاد II، BMI: اندکس توده بدنی؛ BISAP: اندکس در کنار بستر بیمار برای بررسی شدت پانکراتیت حاد؛ BP: فشارخون؛ BUN: نیترژن اوره خون؛ SIRS: سندرم پاسخ التهابی سیستمیک.

عارضه موضعی روبرو شویم، درمان با توجه به علایم بالینی، شواهد عفونت، کامل بودن تجمع مایع، و پایداری بیمار از نظر بالینی انجام میشود. آنتی بیوتیک پروفیلاکتیک توصیه نشده است.

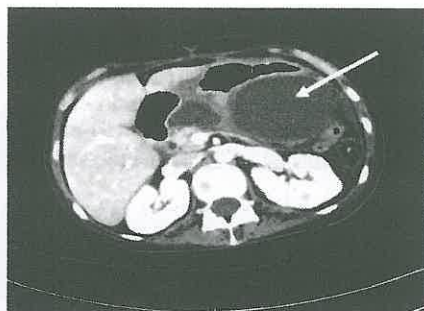
**تصویربرداری پانکراتیت حاد** در تصویربرداری، بر اساس جریان خون پانکراس، دو نوع پانکراتیت شناسایی

1- homogenous contrast enhancement

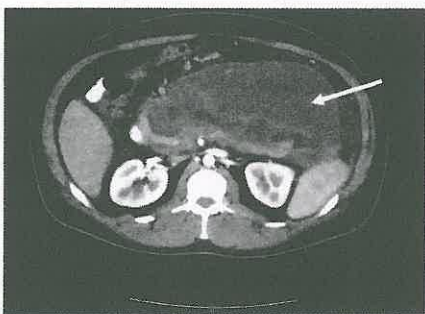
2- Stranding



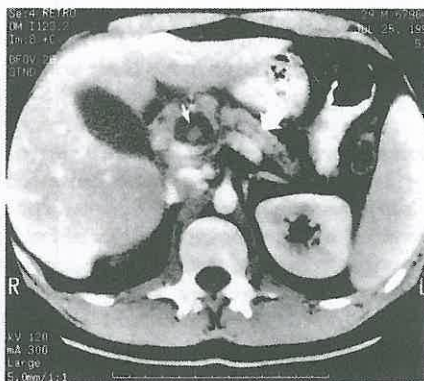
A



B



C



D

**شکل ۲-۳۷۱ (A)** پانکراتیت حاد نکروزدهنده: CT اسکن. CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب، نشانگر پانکراتیت حاد همراه با نکروز. پیکان، نشان‌دهنده تقویت نسبی تنه/دم پانکراس (احاطه شده به وسیله مایع) و کاهش تقویت در گردن/ تنه پانکراس است. (B) تجمع حاد مایع: CT اسکن. CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب نشانگر تجمع مایع در خلف صفاق است (پیکان) که معده پر از هوا را در این بیمار مبتلا به پانکراتیت نکروزدهنده حاد ناشی از آسیب‌آژیناز، تحت فشار قرار داده است. (C) نکروز ارگانیزه پانکراس: CT اسکن. در این تصویر CT اسکن، نکروز ارگانیزه قابل توجه پانکراس و نواحی دور پانکراسی (پیکان) را در یک بیمار مبتلا به پانکراتیت نکروزدهنده نشان می‌دهد. ضمیمه: در سال‌های گذشته، این یافته‌های CT اسکن (اشکال ۲B-۳۷۱ و ۲C-۳۷۱) به اشتباه، کیست کاذب تفسیر شده‌اند. (D) در این CT اسکن مارپیچی، یک کیست کاذب (پیکان کوچک) را همراه با یک آنوریسم کاذب (ناحیه روشن در کیست کاذب) مشاهده می‌کنید. به مجرای اصلی پانکراس (پیکان بزرگ) توجه کنید که توسط ERCP، اندکی گشاد شده است.

### درمان پانکراتیت حاد

بعد از تأیید تشخیص، احیای شدید مایعات شروع می‌شود، مسکن‌های داخل وریدی تجویز می‌شوند، شدت بیماری ارزیابی می‌شود و از نظر اتیولوژی‌هایی که ممکن است بر مراقبت حاد تأثیر بگذارند بررسی می‌شود. بیمارانی که به احیای شدید با مایعات در اورژانس پاسخ نمی‌دهند، باید برای بستری در بخش Step-down<sup>۱</sup> یا واحد مراقبت ویژه به‌منظور احیای شدید با مایعات، پایش همودینامیک، و درمان نکروز یا نارسای ارگان در نظر گرفته شوند.

در این قسمت به‌صورت خلاصه درمان بیمارانی مبتلا به پانکراتیت حاد از زمان تشخیص در اورژانس تا ادامه بستری در بیمارستان و نهایتاً تا زمان ترخیص را با تأکید بر تظاهرات بارز مبتنی بر شدت و عوارض شرح خواهیم داد. لازم به ذکر است که ۸۵ تا ۹۰ درصد موارد پانکراتیت حاد خود محدود می‌باشند و معمولاً به‌صورت خود به خودی در عرض ۳ تا ۷ روز از شروع درمان بهبود می‌یابند و نارسای ارگان یا عوارض موضعی را بروز نمی‌دهند.

درمان پانکراتیت حاد در بخش اورژانس شروع می‌شود.

1- بخشی به‌عنوان واسطه ICU و بخش‌های بستری - م.

بستری مستقیم در ICU کمک کند. شاخص شدت پانکراتیت حاد در بالین بیمار (BISAP) از پنج پارامتر آزمایشگاهی و بالینی که در ۲۴ ساعت اول بستری به دست می‌آید (جدول ۳-۳۷) تشکیل شده است:  $BUN > 25 \text{ mg/dL}$ ، وضعیت هشیاری مختل ( $GCS < 15$ )، SIRS، سن بالای ۶۰ و افوزیون پلورال در رادیوگرافی. این شاخص به تعیین شدت بیماری کمک می‌کند. وجود ۳ یا بیشتر از این عوامل با احتمال افزایش قابل توجهی در مرگ و میر داخل بیمارستانی بین بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد همراه است. به علاوه، افزایش هماتوکریت بیش از ۴۴ درصد و BUN در هنگام بستری بیش از  $22 \text{ mg/dL}$  با پانکراتیت حاد شدیدتری همراهی دارند. ترکیب این شاخص‌ها با پاسخ کلی بیمار به احیای اولیه مایعات در بخش اورژانس می‌تواند در تریاژ بیماران به بخش مراقبت مناسب در بیمارستان کمک کننده خواهد بود.

در مجموع، بیماران با امتیاز BISAP، هماتوکریت و BUN زمان بستری پایین‌تر، بهتر به درمان اولیه پاسخ خواهند داد و برای ادامه مراقبت به بخش‌های معمولی بیمارستان منتقل خواهند شد. در صورتی که در ۲۴ ساعت اول، SIRS وجود نداشته باشد، بعید است که بیمار دچار نارسایی ارگان یا نکروز شود. بنابراین، بیماران مبتلا به SIRS پایدار در ۲۴ ساعت یا بیماری همراه زمینه‌ای (مانند COPD، نارسایی احتقانی قلب) باید در صورت امکان به واحد Step-down منتقل شوند. بیماران با امتیاز BISAP بالاتر و افزایش هماتوکریت و BUN زمان بستری که به احیای مایع اولیه پاسخ نمی‌دهند و شواهدی از نارسایی تنفسی، کاهش فشارخون، یا نارسایی ارگان را نشان می‌دهند باید به صورت مستقیم در ICU بستری می‌شوند.

**ملاحظات ویژه بر اساس اتیولوژی** در بخش اورژانس، اخذ یک شرح حال دقیق، مرور داروها، بررسی‌های آزمایشگاهی انتخابی (پروفایل کبد، تری‌گلیسرید سرم، کلسیم سرم) و سونوگرافی شکمی برای ارزیابی اتیولوژی‌هایی که ممکن است بر درمان حاد اثر بگذارند توصیه می‌شوند. سونوگرافی شکمی، مدالیته تصویربرداری اولیه می‌باشد و کیسه صفرا و مجرای مشترک را ارزیابی می‌کند و سر پانکراس را بررسی می‌کند.

**احیای مایعات و پایش پاسخ به درمان** مهم‌ترین مداخله درمانی پانکراتیت حاد احیای شدید و بی‌خطر مایعات داخل وریدی است. برای استراحت پانکراس، بیمار NPO می‌شود و برای کنترل درد شکمی مسکن نارکوتیک وریدی و همچنین، اکسیژن مکمل (۲ لیتر) از راه لوله بینی تجویز می‌شود.

مایعات داخل وریدی رینگر لاکتات یا نرمال سالین در ابتدا به صورت بولوس  $20\text{--}15 \text{ cc/kg}$  ( $1050\text{--}1400 \text{ mL}$ ) تزریق می‌شود و سپس  $3 \text{ mg/kg}$  در ساعت ( $250\text{--}200 \text{ mL/h}$ ) برای حفظ برون ده ادراری بیش از  $0.5 \text{ cc/kg}$  در ساعت تجویز می‌شود. ارزیابی‌های متعدد در کنار بستر هر ۶ تا ۸ ساعت برای سنجش علائم حیاتی، اشباع اکسیژن و تغییر در معاینه فیزیکی ضروری است. ثابت شده است که محلول رینگر لاکتات التهاب سیستمیک را کاهش می‌دهد و نسبت به نرمال سالین، کریستالوئید بهتری است. رویکرد احیای هدف‌دار با اندازه‌گیری هماتوکریت و BUN هر ۸ تا ۱۲ ساعت برای اطمینان از کفایت احیا با مایع و پایش پاسخ به درمان توصیه شده است، باید توجه شود که ممکن است در بعضی فرم‌های خفیف‌تر پانکراتیت، رویکردهای کم‌تر تهاجمی برای احیا مورد نیاز باشد. افزایش BUN در طول بستری با هیدراسیون ناکافی و مرگ و میر داخل بیمارستانی بیشتری همراه است.

کاهش هماتوکریت و BUN در طول ۲۴-۱۲ ساعت اول، شاهد قوی‌ای بر این است که مایعات کافی تجویز شده است. اندازه‌گیری‌های مکرر و ارزیابی بالینی اضافه بار مایع ادامه می‌یابد و سرعت مایع به همان میزان باقی می‌ماند. در بیماران مبتلا به بیماری قلبی، ریوی پاکلیوی، احیای مایعات باید تنظیم شود. افزایش هماتوکریت یا BUN در طول اندازه‌گیری مکرر را باید با حجم مجدد کریستالوئید به میزان ۲ لیتر به صورت بولوس و سپس افزایش سرعت مایع به میزان  $1/5 \text{ mg/kg}$  در ساعت درمان کرد. در صورتی که BUN یا هماتوکریت به این درمان پاسخ ندهد (بالا باقی بماند یا کاهش نیابد)، باید انتقال به ICU به منظور پایش همودینامیک را در نظر داشت.

**ارزیابی شدت و تریاژ بیمارستانی** شدت پانکراتیت حاد باید در بخش اورژانس تعیین شود تا به تریاژ بیمار به بخش بیمارستانی عادی یا واحد Step-down



**شکل ۳-۳۷۱ (A) فیستول پانکراس - جنب: نشت مجرای پانکراس در ERCP. نشت از مجرای پانکراس (پیکان) در زمان ERCP بیمار مبتلا به حمله حاد پانکراتیت حاد یا مزمن ناشی از الکل. (B) فیستول پانکراس جنب: CT اسکن. CT اسکن با ماده حاجب (نمای کروئال)؛ پیکانها نشان دهنده مسیر فیستول از محل گسیختگی مجرای پانکراس در فیستول پانکراس - جنب هستند. (C) فیستول پانکراس - جنب: عکس ساده قفسه سینه. افوزیون وسیع جنب در همی تورا کس چپ به دنبال گسیختگی مجرای پانکراس. آنالیز مایع جنب نشانگر افزایش غلظت آمیلاز بود.**

رکتال در کاهش پانکراتیت بعد از ERCP مؤثر می باشند. داروهایی که موجب پانکراتیت می شوند باید متوقف شوند. داروهایی متعددی در نظر گرفته شده اند اما تنها حدود ۳۰ دارو به عنوان (کلاس ۱A) متهم شناخته شده اند و مسبب پانکراتیت شمرده شده اند.

**درمان تغذیه ای** در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد خفیف بعد از بهبودی درد شکمی، می توان رژیم جامد کم چربی تجویز کرد. در موارد شدیدتر باید در ۲-۳ روز اول بستری، تغذیه روده ای انجام شود (به جای TPN). پیوستگی سد روده با تغذیه روده ای حفظ خواهد شد، جایگیری باکتری ها محدود خواهد شد. تغذیه روده ای ارزان تر است و عوارض کمتری نسبت به TPN دارد. در حال حاضر انتخاب تغذیه معده ای به جای تغذیه روده ای نازوژنوال نحت بررسی می باشد.

**درمان عوارض موضعی (جدول ۴-۳۷۱) بیماران** که علی رغم احیای شدید مایعات و پایش همودینامیک نشانه های بدتر شدن وضعیت بالینی را نشان می دهد باید از نظر عوارض موضعی بررسی شوند که عبارتند از: نکروز، تشکیل کیست کاذب، گسیختگی مجرای پانکراس، عوارض

**پانکراتیت ناشی از سنگ کیسه صفرا** بیماران با شواهد کلاژنیت صعودی (افزایش WBC، افزایش آنزیم های کبدی) باید در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از بستری، ERCP شوند. بیماران مبتلا به پانکراتیت ناشی از سنگ کیسه صفرا، با احتمال بیشتری دچار عود می شوند و باید در طول همان بستری یا در طول ۴ تا ۶ هفته بعد از ترخیص، کوله سیستکتومی شوند. روش جایگزین برای بیمارانی که کاندید جراحی نیستند، اسفنکترتومی صفراوی اندوسکوپی قبل از ترخیص می باشد.

**هیپرتری گلیسریدمی** تری گلیسرید سرم بیش از ۱۰۰۰ mg/dL در پانکراتیت حاد رخ می دهد. درمان اولیه شامل انسولین، هپارین یا پلاسمافرز می باشد. درمان های سرپایی عبارتند از: کنترل دیابت در صورت وجود، تجویز داروهای کاهنده لیپید، کاهش وزن، و خودداری از مصرف داروهایی که سطوح لیپید را بالا می برند.

سایر اتیولوژی هایی که به صورت بالقوه می توانند بر مراقبت ویژه بیمارستانی تأثیر بگذارند عبارتند از: هیپرکلسمی، پانکراتیت خود ایمنی، پانکراتیت بعد از ERCP و پانکراتیت ناشی از دارو. درمان هیپرپاراتیروئیدیسم یا بدخیمی در کاهش کلسم سرم مؤثر است. پانکراتیت خود ایمنی به تجویز گلوکوکورتیکوئید پاسخ می دهد. استنت مجرای پانکراس و تجویز ایندومتاسین

موضعی	سیستمیک
نکروز	ریوی
استریل	پلورال افیوزن
عفونی	آنلکنازی
نکروز دارای دیواره	مایع مدیاستینال
تجمعات مایع در پانکراس	پنومونیت
کیست کاذب پانکراس	سندرم دیسترس تنفسی حاد
تخریب مجرای اصلی پانکراس یا شاخه‌های فرعی	هیپوکسمی (شناخته نشده)
آسیت پانکراسی	قلبی عروقی
درگیری ارگان‌های مجاور توسط پانکراتیت نکروزان	کاهش فشارخون
ترومبوز عروق خونی (ورید طحالی، ورید باب)	هیپوولمی
فیستول پانکراسی روده‌ای	تغییرات غیر اختصاصی ST-T در الکتروکاردیوگرام که انفارکت میوکارد را تقلید می‌کند.
عفونت روده‌ای	افیوزن پریکارد
زردی انسدادی	

هماتولوژیک
انقباض منتشر داخل عروقی
خونریزی گوارشی
بیماری زخم معده
گاستریت اروزو
نکروز خونریزی دهنده پانکراس با ساییدگی به سمت عروق
خونی بزرگ
ترومبوز ورید باب، ترومبوز ورید طحالی، خونریزی از واریس
کلیوی
الیگوری (کمتر از ۳۰۰ mL/d)
ازوئمی
ترومبوز شریان کلیوی و / یا ورید کلیوی
نکروز نوبولر حاد
متابولیک
هیپرگلیسمی
هیپرتری‌گلیسریدمی
هیپوکالمی
انسفالوپاتی
کوری ناگهانی (رینوپاتی's Purtscher)
سیستم عصبی مرکزی
سایکوز
آمبولی چربی
نکروز چربی
بافت زیر جلدی (ندول‌های اریتماتو)
استخوان
متفرقه (مدیاستن، پلور، سیستم عصبی)

ارگان وجود داشته باشد اسپیراسیون نکروز از راه جلد به همراه رنگ‌آمیزی گرم و کشت باید انجام شود. امروزه در پانکراتیت نکروزان قانونی برای آنتی‌بیوتیک پروفیل‌کنیک وجود ندارد. منطقی است که در بیمارانی که به نظر سپتیک می‌رسند، در حالی که منتظر نتایج رنگ‌آمیزی گرم و کشت هستیم، آنتی‌بیوتیک وسیع الطیف را آغاز کنیم. برای کاهش احتمال سوار شدن عفونت قارچی یا فرصت طلب، در صورتی که کشت منفی باشد، باید آنتی‌بیوتیک را قطع کرد. در حضور تب مداوم، هر ۵ تا ۷ روز باید FNA و رنگ‌آمیزی گرم و کشت

عروقی اطراف پانکراس و عفونت‌های خارج پانکراس. یک رویکرد گروهی چند تخصصی شامل متخصص گوارش، جراح، رادیولوژی مداخله‌ای، و متخصص مراقبت ویژه توصیه شده است و همچنین باید انتقال به مرکز تخصصی پانکراس را در نظر داشت.

**نکروز** درمان نکروز مستلزم یک رویکرد تیمی چند تخصصی می‌باشد. در صورتی که نشانه‌های مداوم عفونت احتمالی پانکراس مانند لوکوسیتوز مداوم، تب یا نارسائی

**تخریب مجرای پانکراس** این عارضه ممکن است با علائم درد افزایشنده شکمی یا تنگی نفس در نتیجه تجمع مایع افزایش‌یابنده تظاهر یابد. می‌توان تشخیص را با MRCP<sup>۱</sup> یا ERCP تأیید کرد. تعبیه<sup>۲</sup> استنت پل زنده پانکراس به مدت حداقل ۶ هفته در برطرف کردن نشت، در بیش از ۹۰ درصد موارد مؤثر است. استنت‌های غیرپل‌زننده، کمتر مؤثر هستند.

**عوارض اطراف عروقی** عوارض اطراف عروقی عبارتند از: ترومبوز ورید طحالی با واریس‌های معدی و آنوریسم‌های کاذب. واریس‌های معدی در کمتر از ۵ درصد موارد خون‌ریزی می‌کنند. خون‌ریزی تهدید کننده حیات ناشی از پارگی آنوریسم کاذب را می‌توان با آنژیوگرافی مزانتریک و امبولیزاسیون تشخیص داد و درمان کرد.

**عفونت‌های خارج پانکراس** عفونت‌های بیمارستانی در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد رخ می‌دهد. باید به‌صورت مداوم، بیماران را از نظر پیدایش پنومونی، عفونت مجرای ادراری و عفونت لاین عروقی، پایش کرد. کشت مداوم ادرار، پایش با تصویربرداری اشعه X قفسه‌سینه، و تعویض روتین لاین‌های وریدی در طول بستری اهمیت دارند.

**پیگیری** در پانکراتیت حاد با شدت متوسط یا شدید، بستری ممکن است هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد و معمولاً دوره‌ای از بستری در ICU و مراقبت‌های توانبخشی سرپایی یا مراقبت پرستاری تحت حاد لزوم پیدا می‌کند. در پیگیری بیمار باید از نظر ابتلا به دیابت، نارسایی اکزوکراین، کلانژیت راجعه یا ایجاد تجمعات مایع عفونی بررسی شود. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، در بیماران مبتلا به پانکراتیت بدون عارضه ناشی از سنگ صفراوی، باید در طول ۴ تا ۶ هفته از ترخیص، کله‌سیستکومی انجام داد.

### پانکراتیت راجعه

حدود ۲۵ درصد از بیمارانی که یک نوبت حمله پانکراتیت

تکرار شود. با هر گونه تغییر در سیر بالینی، باید تصویربرداری CT یا MRI تکرار شود تا عوارض (مانند ترومبوز، خون‌ریزی، سندرم کمپارتمان شکمی) پایش شوند.

در مجموع، نکرروز استریل معمولاً به‌صورت محافظه‌کارانه درمان می‌شود مگر این که عوارض به‌وجود بیاید. هنگامی که نکرروز عفونی تشخیص داده شود و یک ارگانایسم شناسایی شود، آنتی‌بیوتیک هدف‌دار باید شروع شود. برای درمان قطعی نکرروز عفونی باید دبیریدمان پانکراس (نکرروز کتومی) را در نظر داشت، اما معمولاً پاسخ به درمان آنتی‌بیوتیکی و شرایط بالینی عمومی بر تصمیم بالینی تأثیر می‌گذارد. همان‌طور که در معیار بانگری شده<sup>۳</sup> آتلانتا مشخص شده است، ممکن است عوارض موضعی علامت‌دار، نیاز به درمان قطعی داشته باشند.

در بعضی مراکز تخصصی پانکراس، نوعی رویکرد مرحله‌ای درناژ اندوسکوپی یا از راه جلد و سپس در صورت لزوم نکرروز کتومی (باز) به‌صورت موفقیت‌آمیزی گزارش شده است. یک سوم بیمارانی که به‌صورت موفقیت‌آمیز با این رویکرد درمان شدند، به جراحی مازور شکمی نیاز پیدا نکردند. در یک کارآزمایی تصادفی شده اخیر بر روی بیماران انتخاب شده علامت‌دار که به مداخله به دلیل WON علامت‌دار نیاز داشتند، مزیت‌های رویکرد اندوسکوپی اولیه در مقایسه با رویکرد جراحی نکرروز کتومی اولیه گزارش شد. در مجموع، یک رویکرد محافظه‌کارانه تر برای درمان نکرروز عفونی پانکراس با نظارت دقیق یک تیم چند تخصصی، در طول سالیان ایجاد شده است. در صورتی که بتوان به مدت ۴ تا ۶ هفته، درمان محافظه‌کارانه را به‌صورت بی‌خطر انجام داد و به تجمعات پانکراسی اجازه بهبود یا دیواره‌دار شدن<sup>۴</sup> را داد، مداخلات جراحی یا اندوسکوپی، به‌صورت کلی، بی‌خطرتر خواهد بود و توسط بیمار بهتر تحمل می‌شود.

**کیست کاذب** بروز کیست کاذب پایین است و اکثر تجمعات حاد در طول زمان بهبود می‌یابند. بعد از ۶ هفته، تجمعات مایع باقی مانده که در تعریف کیست کاذب قرار بگیرند، تنها در ۱۰ درصد بیماران دیده می‌شود. تنها تجمعات علامت‌دار باید توسط جراحی یا اندوسکوپی یا از راه جلدی در ناژ شوند.

1- Wall-off

2- Magnetic resonance cholangiopancreatography

جدول ۳۷۱-۵ پانکراتیت مزمن و نارسایی لوزالمعده

برون ریز: سیستم طبقه بندی TIGAR-0

نوکسیک - متابولیک

الکلیک

مصرف دخانیات

هیپرکلسمی

هیپرلیپیدمی

نارسایی مزمن کلیوی

داروها - سوء مصرف قناسنتین

سموم - ترکیبات ارگانوتین (مانند dibutyltin dichloride, DBTC)

ایدیوپاتیک

شروع زودرس

شروع دیررس

گرمسیری (تروپیکال)

ژنتیک

تریسینوژن کاتونیک (PRSS1)

ژن تنظیم کننده انتقال از خلال غشای فیروز کیستیک (CFTR)

گیرنده حساس به کلسیم (CASR)

ژن کیموتریپسین C (CTRC)

ژن مهار کننده تریپسین ترشگی پانکراس (SPINK1)

خودایمنی

پانکراتیت مزمن خودایمن نوع ۱

IgG4 سیستمیک

پانکراتیت مزمن خود ایمنی نوع ۲

پانکراتیت حاد راجعه و شدید

پس نکروزی (پانکراتیت حاد شدید)

پانکراتیت حاد راجعه

بیماری عروقی / ایسکمی

پس از یرتوایی

انسدادی

لوزالمعده دوقسمتی

انسداد مجرا (مانند تومور)

کیست‌های دیواره دودنومی بیش‌امیولی

اسکارهای مجرای لوزالمعده پس از ضربه

DBTC: دی بوتیلین دی کلراید

TIGAR-O: toxic-metabolic, idiopathic, genetic, autoimmune, recurrent and severe acute pancreatitis, obstructive.

حاد داشته باشند، دچار عود خواهند شد. شایع‌ترین فاکتورهای اتیولوژیک شامل الکل و کوله‌لیتیاژ هستند. در بیماران دچار پانکراتیت مکرر بدون علت مشخص، تشخیص‌های افتراقی باید شامل این موارد باشد: بیماری مخفی مجاری صفراوی از جمله سنگ‌های ریز صفراوی، هیپرتری‌گلیسریدمی، داروها، سرطان لوزالمعده، دوبخشی‌بودن پانکراس و فیروز کیستیک (جدول ۳۷۱-۱). در یک بررسی انجام شده بر روی ۳۱ بیمار که در ابتدا مبتلا به پانکراتیت حاد ایدیوپاتیک یا راجعه تشخیص داده شده بودند مشخص گردید که ۲۳ نفر دچار بیماری مخفی سنگ کیسه صفرا می‌باشند. تقریباً دو سوم از بیمارانی که بدون یک علت واضح دچار پانکراتیت حاد راجعه می‌باشند، در حقیقت بیماری مخفی سنگ کیسه صفرا دارند که ناشی از میکرولیتیاژ است. نقایص ژنتیکی همانند پانکراتیت ارثی و جهش‌های سیستمیک فیروز می‌توانند به پانکراتیت راجعه منجر شوند. بیماری‌های دیگر درخت صفراوی و مجاری پانکراسی که می‌توانند باعث بروز پانکراتیت حاد شوند عبارتند از: کلدوکوسل؛ تومورهای آمپولاری؛ پانکراس دوبخشی؛ و سنگ‌های مجرای پانکراس؛ تنگ‌شدگی و تومور مجرای پانکراس. حدود ۴-۲ درصد از بیماران مبتلا به کارسینوم پانکراس با پانکراتیت حاد مراجعه می‌کنند.

### پانکراتیت در بیماران مبتلا به AIDS

بروز پانکراتیت حاد در بیماران مبتلا به پانکراتیت حاد به دو دلیل افزایش می‌یابد: (۱) بروز بالای عفونت‌های درگیرکننده پانکراس، مانند عفونت باسیلومگالوویروس، کریتوسپوریدیوم، و مایکوباکتریوم آویوم کمپلکس و (۲) کاربرد شایع داروهایی مانند دیدانوزین، پنتامیدین، تری متوپریم - سولفات متوکسازول، و مهارکننده‌های پروتئاز توسط بیماران مبتلا به ایدز. بروز آن با توجه به پیشرفت در درمان، کاهش قابل توجهی داشته است (فصل ۲۲۶).

## پانکراتیت مزمن و نارسایی برون ریز لوزالمعده

### پاتوفیزیولوژی

پانکراتیت مزمن، یک فرایند مرضی است که با آسیب

برگشت‌ناپذیر به لوزالمعده، مشخص می‌شود (برخلاف پانکراتیت حاد که تغییرات ایجاد شده در آن برگشت هستند)

سیتوکین‌های پیش التهابی،  $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین ۱ ( $IL-1$ )، و اینترلوکین ۶ ( $IL-6$ ) و همچنین کمپلکس‌های اکسیدان می‌توانند فعالیت  $PSC$  را القا نموده و متعاقباً باعث سنتز مولکول‌های جدید کلاژن شوند.  $PSC$ ‌ها علاوه بر آن که به وسیله سیتوکین‌ها، اکسیدان‌ها و فاکتورهای رشد تحریک می‌شوند، دارای یک مسیر اتوکراین "خودفعال‌شونده" توسط  $TGF-\beta$  هستند؛ این یافته ممکن است بتواند پیشرفت پانکراتیت مزمن را حتی پس از برطرف ساختن محرک‌های آسیب‌رسان توضیح دهد.

### ملاحظات سبب‌شناسی

در بزرگسالان ایالات متحده، الکلیسم شایع‌ترین علت پانکراتیت مزمن بالینی است در حالی که فیبروز کیستی شایع‌ترین علت در کودکان است. در بالغ بر ۲۵٪ بزرگسالان آمریکایی مبتلا به پانکراتیت، علت ناشناخته است؛ یعنی، این بیماران دچار پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک می‌باشند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که در بیش از ۱۵٪ بیماران مبتلا به پانکراتیت ایدیوپاتیک ممکن است پانکراتیت به علت نقایص ژنتیکی ایجاد شده باشد (جدول ۵-۳۷۱).

Whitcomb و همکارانش، خانواده‌های متعدد بزرگی را که دارای پانکراتیت مزمن ارثی بودند مورد مطالعه قرار دادند و توانستند یک نقص ژنتیکی را پیدا کنند که ژن کدکننده تریپسینوژن را درگیر می‌کرد. نقایص دیگری نیز در این ژن شناخته شده‌اند. این نقص، از تخریب تریپسین فعال شده نابالغ جلوگیری کرده و اجازه می‌دهد که به اثر محافظت‌کننده درون سلولی مهارکننده تریپسین، مقاوم باشد. تصور می‌شود فعال بودن مداوم این آنزیم گوارشی در داخل لوزالمعده، موجب آسیب حاد و نهایتاً پانکراتیت مزمن شود. بعد از کشف اولیه نقص جهش  $PRSS1$ ، سایر بیماری‌های ژنتیکی نیز شناسایی شده‌اند (جدول ۵-۳۷۱).

گروه‌های متعدد دیگری از محققان، جهش‌هایی را در  $CFTR$  پیدا کرده‌اند. این ژن به عنوان یک کانال کلرید که توسط  $AMP$  حلقوی تنظیم می‌شود عمل می‌کند. در بیماران دچار فیبروز کیستی، غلظت بالای درشت مولکول‌ها می‌تواند مجاری لوزالمعده را مسدود سازد. با این وجود، باید توجه کرد

(جدول ۴-۳۷۱). وقایعی که شروع‌کننده و سپس ادامه‌دهنده‌ی پروسه‌ی التهابی در پانکراس هستند، با شفافیت بیش‌تری در حال شناخته شدن هستند. بدون توجه به مکانیسم آسیب، این موضوع در حال آشکار شدن است که فعالیت سلول ستاره‌ای که منجر به بیان سیتوکین و تولید پروتئین ماتریکس خارج سلولی می‌شود، باعث التهاب حاد و مزمن و رسوب کلاژن در پانکراس می‌شود. این وضعیت به بهترین صورت، به صورت وجود ناهنجاری‌های بافت‌شناختی شامل التهاب مزمن، فیبروز، و تخریب پیشرونده بافت‌های برون‌ریز و سپس درون‌ریز توصیف می‌شود. (آتروفی) علل متعددی می‌توانند موجب پانکراتیت مزمن شوند و این علل ممکن است تظاهرات اصلی پانکراتیت مزمن را از قبیل درد شکم، کاهش وزن، اسهال چرب (استئاتوره)، و دیابت ملیتوس ایجاد نمایند (جدول ۵-۳۷۱).

با این که بر این باور بوده‌اند که الکل مهم‌ترین علت پانکراتیت مزمن می‌باشد، سایر فاکتورهای نیز منجر به بیماری می‌شوند چرا که تمام مصرف‌کنندگان الکل به مقدار زیاد، دچار بیماری پانکراس نمی‌شوند. ارتباط نیرومندی بین مصرف سیگار و پانکراتیت مزمن وجود دارد. مصرف سیگار، افزایش استعداد ابتلا به خودهمزی پانکراس را در پی داشته و زمینه را برای مختل شدن فرایند تنظیم کارکرد  $CFTR$  سلول‌های مجرای مساعد می‌کند. سیگارکشیدن یک عامل خطر ساز مستقل و وابسته به دوز برای پانکراتیت مزمن و پانکراتیت حاد راجعه است. مواجهه مداوم با الکل و سیگار منجر به فیبروز پانکراس، کلسیفیکاسیون و پیشرفت بیماری می‌شوند.

شناسایی ویژگی‌های سلول‌های ستاره‌ای پانکراس ( $PSC$ )، آگاهی ما را در رابطه با پاسخ‌های سلولی زمینه‌ساز بروز پانکراتیت مزمن افزایش داده است. به‌ویژه آن که، گمان می‌رود سلول‌های ستاره‌ای پانکراس در حفظ ساختار طبیعی پانکراس نقش دارند؛ در پانکراتیت مزمن، این ساختار به سمت فیبروز ژن شیف تبدیل می‌کند. نظریه  $SAPE$ ، وقایع دخیل در روند بیماری‌زایی پانکراتیت مزمن را توضیح می‌دهد. گمان می‌رود که الکل یا محرک‌های دیگر، با واسطه متالوپروتئین‌های ماتریکس باعث تخریب کلاژن طبیعی موجود در پارانشیم پانکراس می‌شوند که این مسأله، بعدها زمینه را برای تغییر ساختار پانکراس فراهم می‌کند.

شدهٔ پانکراتیت مزمن و نارسایی برون ریز لوزالمعده را فهرست کرده است.

### پانکراتیت خودایمن (جدول ۶-۳۷۱)

پانکراتیت خودایمن (AIP)، یک اختلال ناشایع است که احتمالاً علت آن، اختلالات خودایمنی است و با یافته‌های آزمایشگاهی، بافت‌شناختی و ریخت‌شناختی مخصوص به خود همراه است. در نوع AIP1، پانکراس به صورت جزئی از بیماری سیستمیک IgG4 درگیر می‌شود (فصل ۳۹۱ع) و با کراتیریایی HISORE که در زیر شرح داده می‌شود، شناخته می‌شود. یافته‌های پاتولوژی بافتی مشخصه پانکراتیت عبارتند از: ارتشاح لنفویلاسماسیتیک، فیبروز storiform فراوانی سلول‌های IgG4. نوع AIP2 از نظر بافت‌شناسی تأیید می‌شود با: پانکراتیت مجرای مرکزی ایدیوپاتیک با ارتشاح گرانولوسیتیک دیواره مجرا (GEL)، اما بدون سلول‌های مثبت از نظر IgG4 و درگیری سیستمیک. اگرچه AIP در ابتدا به عنوان اختلال اولیه پانکراسی شرح داده شد، اما در حال حاضر مشخص نشده است که با سایر اختلالات با علت فرضی خودایمن مرتبط است و به عنوان بیماری سیستمیک IgG4 نامیده می‌شود (فصل ۳۹۱ع). ویژگی‌های بالینی عبارتند از کلاثریت مرتبط با IgG4، آرتریت روماتوئید، سندرم شوگرن، کولیت اولسرو، آدنوباتی و فیبروز مدیاستن، تیروئیدیت اتوایمیون، نفریت توبولوانترستیشیال، فیبروز خلف پریوتون، پری‌آئوریت مزمن، سیال آدنیت اسکروزان مزمن، و بیماری Mikulicz's. علائم خفیف، معمولاً درد شکم و حملات مکرر پانکراتیت حاد ناشایع هستند. علاوه بر آن AIP علل شایعی از پانکراتیت ایدیوپاتیک مکرر نیست.

کاهش وزن و وقوع جدید دیابت ممکن است رخ دهد. یک الگوی انسدادی تست‌های کبدی شایع است (مثل آلکالن فسفاتاز سرم که به طور نامتناسب افزایش یافته و افزایش خفیف آمینوترانسفرازهای سرمی). افزایش سطوح سرمی ایمونوگلوبولین G<sub>4</sub> (IgG4) یک نشانگر بیماری به ویژه در جوامع غرب می‌باشد. IgG<sub>4</sub> سرم به صورت طبیعی فقط در افراد سالم ۵-۶ درصد IgG<sub>4</sub> کل را تشکیل می‌دهد اما در AIP حداقل تا بیش از ۲۸۰mg/dL افزایش می‌یابد.

که ناهمگونی<sup>۱</sup> زیادی در رابطه با نقص ژنتیکی CFTR وجود دارد. بیش از ۱۰۰۰ جهش معروف در ژن CFTR پیدا شده است. تعداد زیاد جهش‌ها، تلاش برای آشکار ساختن رابطهٔ بین ژنوتیپ و تظاهرات مربوط به لوزالمعده را دشوار می‌سازد. توانایی تشخیص جهش‌های CFTR، منجر به تشخیص این نکته شده است که طیف بالینی بیماری، وسیع‌تر از چیزی است که پیش از این پنداشته می‌شد. دو مطالعهٔ اخیر، ارتباط بین جهش‌ها در ژن CFTR و نوع دیگری از فیبروز کیستی تک‌علامتی؛ یعنی پانکراتیت مزمن را روشن ساخته‌اند. تخمین زده می‌شود در بیماران دچار پانکراتیت ایدیوپاتیک، فراوانی جهش منفرد در ژن CFTR یازده بار بیشتر از فراوانی مورد انتظار و فراوانی ۲ آلل جهش یافته، ۸۰ بار بیشتر از فراوانی مورد انتظار باشد. در این مطالعات، بیماران در زمان تشخیص پانکراتیت بزرگسال بودند و هیچ یک شواهد بالینی از بیماری ریوی نداشتند. همچنین نتایج آزمون عرق برای فیبروز کیستی، تشخیصی نبود. شیوع چنین جهش‌هایی نیز مشخص نیست و مطمئناً به بررسی‌های بیشتری نیاز است. به علاوه، کاربرد درمانی و پیش‌آگهی این یافته‌ها در درمان پانکراتیت، هنوز مشخص نشده است. بیماران باید به‌طور طولانی‌مدت پیگیری شوند. جهش‌های ژن CFTR در جمعیت عمومی شایع هستند. روشن نیست که آیا جهش‌های CFTR به تنهایی می‌توانند به عنوان یک بیماری اتوزومی مغلوب منجر به پانکراتیت شوند یا خیر. یک مطالعهٔ اخیر، ۳۹ بیمار دچار پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک را برای تعیین خطر همراه با این جهش‌ها، مورد بررسی قرار داد. در بیماران دارای دو جهش CFTR (هموزیگوت مرکب) عملکرد CFTR بین آنچه در فیبروز کیستی تبیین و ناقلین فیبروز کیستی دیده می‌شود قرار داشت و در آنها خطر ابتلا به پانکراتیت ۴۰ برابر بیشتر بود. وجود جهش در SPINK1، N34S خطر ابتلا را ۲۰ برابر می‌کرد. ترکیبی از دو جهش CFTR و یک جهش SPINK1 N34S، خطر ابتلا به پانکراتیت را ۹۰۰ برابر افزایش می‌دهد. دانستن نقص‌های ژنتیک و تغییرات پایین رونده<sup>۲</sup> در بیان پروتئین منجر به ابداع درمان ژنتیکی جدید در کودکان مبتلا به فیبروزکیستیک شده است که کانال CFTR را قوی می‌سازد و منجر به بهبود عملکرد ریه، کیفیت زندگی و افزایش وزن می‌شود. جدول ۵-۳۷۱، علل شناخته

پاسخ به درمان گلوکوکورتیکوئید، با بهبود در تظاهرات پانکراسی و خارج پانکراس.

گلوکوکورتیکوئید تأثیر در تخفیف علائم، کاهش اندازه پانکراس و برگرداندن نمای پاتولوژیک بافت، در بیماران مبتلا به AIP دارد. بیماران ممکن است به درمان با گلوکوکورتیکوئید به صورت قابل توجهی در طی یک دوره ۲ تا ۴ هفته‌ای پاسخ دهند. پردنیزون معمولاً با دوز اولیه ۴۰ میلی گرم در روز به مدت ۴ هفته و سپس کاهش دوز روزانه آن تا حدود ۵ میلی گرم در هفته و براساس پایش یافته‌های بالینی، تجویز می‌گردد. بهبود علائم، تغییرات تصویربرداری سرپال پانکراس و مجاری صفراوی، کاهش گاماگلوبولین سرم و سطح IgG4 سرم، و بهبود در تست‌های کبدی، پارامترهای پیگیری آن است. پاسخ ضعیف به گلوکوکورتیکوئیدها در طی ۲ تا ۴ هفته، شک به سرطان پانکراس و سایر اشکال پانکراتیت مزمن را بالا می‌برد. در مطالعه بین‌المللی چند مرکزی که اخیراً بر روی ۱۰۶۴ بیمار مبتلا به AIP انجام شده است، بهبودی بالینی در ۹۹ درصد بیماران مبتلا به AIP نوع I و ۹۲ درصد از بیماران مبتلا به AIP نوع II که با استروئید درمان شده‌اند مشاهده شد. با این حال، عود بیماری در ۳۱ درصد از بیماران مبتلا به AIP نوع I و ۹ درصد بیماران AIP نوع II رخ داد. به منظور درمان عود بیماری در AIP نوع I، درمان با گلوکوکورتیکوئید در ۲۰۱ نفر از ۲۹۵ بیمار (۶۸٪) و درمان با آزاتیوپرین در ۵۲ نفر از ۵۸ بیمار (۸۵٪) موفقیت‌آمیز بود. تعداد کمی از بیماران به صورت مطلوب به ۶-مرکاپتوپورین، ریتوکسیماب، سیکلوسپورین و سیکلوفسفامید پاسخ دادند. AIP نوع ۱ و ۲ به درمان اولیه گلوکوکورتیکوئید پاسخ می‌دهند. در بیماران نوع ۱ (به خصوص در افراد مبتلا به تنگی مجرای صفراوی)، عود شایع است. اکثر عودها بعد از توقف گلوکوکورتیکوئید رخ می‌دهد. همان طور که ذکر شد بیماران با علائم مقاوم و تنگی عموماً به درمان تعدیل ایمنی همان طور که در بالا ذکر شد، نیاز دارند. پدیدار شدن سرطان‌های بازه‌ای<sup>۱</sup> بعد از تشخیص AIP ناشایع است.

### خصوصیات بالینی پانکراتیت مزمن بیماران دچار

پانکراتیت مزمن، عمدتاً به دو دلیل به پزشک مراجعه می‌کنند: درد شکم یا سوءهضم (maldigestion) و کاهش

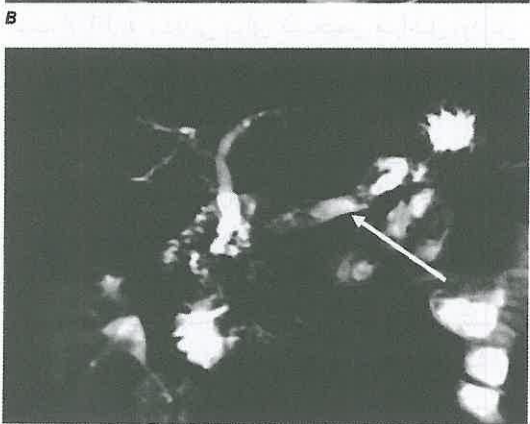
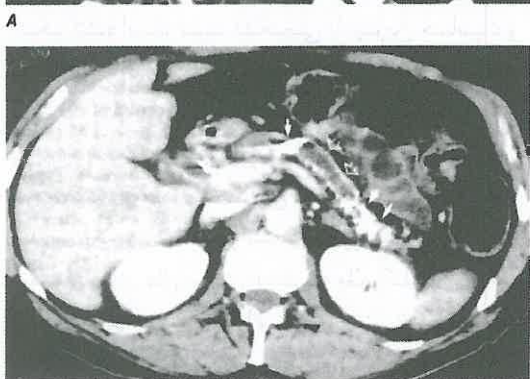
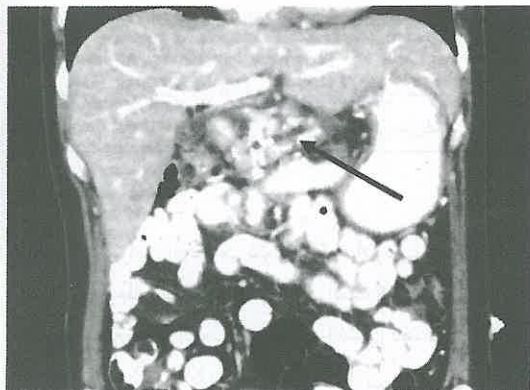
جدول ۶-۳۷۱ خصوصیات بالینی پانکراتیت خودایمن

(AIP)

- علائم خفیف معمولاً به صورت درد شکم، ولی بدون حملات مکرر پانکراتیت حاد
- تورم و بزرگی منتشر لوزالمعده
- دو سوم بیماران، با زردی انسدادی یا یک "نوده" در سر لوزالمعده (که علائم کارسینوم لوزالمعده را تقلید می‌کند) مراجعه می‌کنند.
- باریک‌شدگی نامنظم و منتشر مجرای لوزالمعدی (در ERCP یا MRCP)
- افزایش گاماگلوبولین‌های سرمی به خصوص IgG4
- وجود دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها (ANA)، فاکتور روماتوئید (RF)
- می‌تواند با دیگر بیماری‌های خودایمن مانند سندرم شوگرن، PSC، کولیت اولسراتیو، آرتریت روماتوئید رخ دهد
- تغییرات مجرای صفراوی خارج لوزالمعدی مانند تنگی مجرای صفراوی مشترک و مجاری داخل کبدی
- کلسیفیکاسیون لوزالمعدی (نادر)
- بیوپسی از لوزالمعده، نشان‌دهنده فیبروز گسترده و ارتشاح لنفو پلاسموسیتی
- گلوکوکورتیکوئیدها در تخفیف علائم، کاهش اندازه لوزالمعده و برگشت تغییرات آسیب‌شناختی مؤثرند.

CT-scan نمایانگر مدار غیرطبیعی در تعداد زیادی از بیماران است که شامل بزرگی منتشر، بزرگی موضعی، و بزرگ شدن محدود به سر پانکراس می‌باشد. ERCP یا MRCP تنگی‌هایی را در مجاری صفراوی در بیش از  $\frac{1}{3}$  بیماران AIP نشان می‌دهد؛ که شامل تنگی‌هایی مجرای صفراوی مشترک، تنگی‌های مجاری صفراوی داخل کبدی، یا تنگی‌های مجاری صفراوی پروگزیمال همزمان با باریک شدن قسمت پانکراسی مجرای صفراوی می‌باشد که به آن اصطلاحاً کلانثریت IgG4 اتوایمیون گفته شده است. یافته مشخصه بافت‌شناسی شامل ارتشاح گسترده لنفو پلاسماسیتیک با فیبروز محکم اطراف مجاری پانکراس، و ارتشاح لنفو پلاسماسیتیک که منجر به فلبیت مخرب می‌شود، می‌باشد.

کرایتریای HISORT<sup>۱</sup> کلینیک مایو نشان می‌دهد که AIP می‌تواند حداقل با دو مورد از ۵ مورد زیر مشخص شود (۱) بافت‌شناسی (۲) تصویربرداری (۳) سرولوژی (سطوح IgG4 سرم افزایش یافته)، (۴) سایر اختلالات عضوی (۵)



**شکل ۴-۳۷۱ (A)** پانکراتیت مزمن و سنگ‌های پانکراس: نمای CT اسکن. در این CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب که از شکم انجام شده است، شواهدی از یک پانکراس آتروفیک همراه با کلسیفیکاسیون‌ها و سنگ‌های متعدد در پارانشیم و مجرای متسع پانکراس دیده می‌شود (پیکان). **(B)** در این CT اسکن تقویت شده با ماده حاجب که از شکم انجام شده است، شواهدی از یک پانکراس آتروفیک همراه با کلسیفیکاسیون‌های متعدد (پیکان‌ها) دیده می‌شود. در این

وزن. درد شکم ممکن است مکان، شدت و فراوانی کاملاً مختلفی داشته باشد. درد می‌تواند پایدار یا متناوب و همراه با دوره‌های بدون درد فراوان باشد. خوردن ممکن است درد را شدت بخشد و منجر به ترس از خوردن و در نتیجه، کاهش وزن شود. طیف درد شکم، از خفیف، تا بسیار شدید (که اغلب با وابستگی به داروهای مخدر همراه است) گسترده است. سوءهضم، خود را به صورت اسهال مزمن، اسهال چرب، کاهش وزن و خستگی نشان می‌دهد. بیماران دچار درد مزمن شکم ممکن است به سمت سوءهضم پیشرفت کنند یا نکنند و تقریباً ۲۰٪ بیماران با علایم سوءهضم و بدون سابقه‌ای از درد شکم مراجعه می‌کنند. بیماران دچار پانکراتیت مزمن، عوارض و مرگ‌ومیر بالایی دارند و حجم قابل ملاحظه‌ای از منابع اجتماعی را مصرف می‌کنند. علی‌رغم اسهال چرب، کمبود ویتامین‌های محلول در چربی که از نظر بالینی آشکار باشد، به طور تعجب‌انگیزی نادر است. یافته‌های فیزیکی در این بیماران، معمولاً کمک‌کننده نیست و رابطه‌ای بین شدت درد شکم و نشانه‌های فیزیکی که معمولاً شامل درد خیزی (تندرنس) خفیف است، وجود ندارد.

از آنجا که هیچ بیومارکری برای پانکراتیت مزمن خفیف یا زودرس وجود ندارد، تشخیص آن می‌تواند چالش برانگیز باشد. برخلاف پانکراتیت حاد، آمیلاز و لیپاز سرم معمولاً در پانکراتیت مزمن بالا نمی‌رود. افزایش بیلی‌روبین و آلکالن فسفاتاز سرم، ممکن است حاکی از کلساز ثانویه به تنگی مجرای صفراوی مشترک در اثر التهاب مزمن باشد. در بسیاری از بیماران، تحمل گلوکز مختل و سطح گلوکز ناشتای خون بالا است. اندازه‌گیری الاستاز - ۱ مدفوع و بیوپسی از روده کوچک در ارزیابی بیماران مشکوک به استئانوره پانکراسی کمک کننده است. در این بیماران، سطح الاستاز مدفوع غیرطبیعی و بافت‌شناسی روده کوچک طبیعی خواهد بود. کاهش الاستاز مدفوع به زیر ۱۰۰ میکروگرم در هر گرم مدفوع، قویاً نشانگر نارسایی شدید بخش برون‌ریز پانکراس است.

ارزیابی رادیوگرافی بیماران با پانکراتیت مزمن مشکوک معمولاً از یک رویکرد غیر تهاجمی به رویکردهای تهاجمی تر پیش می‌رود. تصویربرداری CT شکمی **(شکل B و ۴A-۳۷۱)** اولین مدالیته انتخابی می‌باشد و سپس **MRI (شکل ۴C-۳۷۱)**، اندوسکوپی اولتراسوند و تست

مقطع، به اتساع قابل توجه مجرای پانکراس توجه کنید (پیکان‌های توخالی). (C) پانکراتیت مزمن در MRCP: اتساع مجرای صفراوی همراه با نقایص پرشدگی. MRI/MRCP تقویت شده با گادولینیوم نشانگر اتساع مجرای پانکراسی (پیکان) در پانکراتیت مزمن، همراه با نقایص پرشدگی که مطرح‌کننده سنگ‌های مجرای پانکراسی می‌باشد.

عملکرد پانکراس انجام می‌شود. CT علاوه بر رد کیست کاذب و سرطان لوزالمعده، ممکن است کلسیفیکاسیون، مجاری متسع، یا لوزالمعدة آتروفیک را نشان دهند. با این که CT شکمی و MRCP در تشخیص بیماری پانکراس بسیار کمک کننده است، تست تشخیصی با بهترین حساسیت و اختصاصیت، تست تحریک هورمون با استفاده از سکر تین می‌باشد. هنگامی که  $\geq 60\%$  عملکرد اگزوکرین پانکراس از بین برود، تست سکر تین غیر طبیعی خواهد شد که معمولاً با شروع درد شکمی مزمن همراهی دارد. نقش اولتراسونوگرافی اندوسکوپی (EUS) در تشخیص زودرس پانکراتیت مزمن، هنوز در حال بررسی است. به طور کلی ۹ ویژگی اندوسونوگرافیک برای پانکراتیت مزمن تشریح شده و وجود حداقل پنج مورد از آنها برای پانکراتیت مزمن تشخیصی است. EUS به تنهایی برای تشخیص مراحل زودرس پانکراتیت مزمن حساس نیست (فصل ۳۷۰) و ممکن است در بیماران دارای دیس پپسی یا حتی افراد سالمند طبیعی، نتایج مثبت کاذب بدهد. با این حال داده‌های اخیر نشان می‌دهند که برای غربالگری پانکراتیت مزمن در بیماران دچار درد مزمن شکم می‌توان در حین یک نوبت اندوسکوپی، EUS را با آزمون اندوسکوپی کارکرد پانکراس (EUS-ePFT) ترکیب نمود. کلسیفیکاسیون‌های منتشره که در تصویربرداری ساده شکم دیده می‌شود معمولاً نشان دهنده آسیب قابل توجه پانکراس می‌باشد و پاتوگنومیک پانکراتیت مزمن است (شکل ۴۸-۳۷۱). با این که الکل شایع ترین علت کلسیفیکاسیون‌ها پانکراس است، این گونه کلسیفیکاسیون‌ها در پانکراتیت ارثی، پانکراتیت بعد از تروما، پانکراتیت هیپرکلسمیک، پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک و پانکراتیت گرمسیری نیز دیده می‌شود.

**عوارض پانکراتیت مزمن** عوارض پانکراتیت مزمن، متغیرند و در جدول ۷-۳۷۱ لیست شده‌اند. اگرچه اکثر بیماران

دارای آزمون تحمل گلوکز مختل هستند، کتواسیدوز دیابتی و کمای دیابتی ناشی‌اند. از طرف دیگر، آسیب ارگان‌های انتهایی (رتینوپاتی، نوروپاتی، نفروپاتی) نیز ناشی است. رتینوپاتی غیردیابتی ممکن است ناشی از کمبود ویتامین A و/یا کمبود روی باشد. زخم پپتیک، گاستریت، خوردگی کیست کاذب به داخل دودنوم، خون‌ریزی شریانی به مجرای پانکراس (hemosuccus pancreaticus)، و یا پارگی واریس ثانویه به ترومبوز ورید طحالی ناشی از التهاب مزمن دم لوزالمعده، می‌توانند منجر به خونریزی گوارشی شوند. زردی، کلتاز، و سیروز صفراوی ممکن است در اثر واکنش التهابی مزمن در اطراف بخش داخل لوزالمعدی مجرای صفراوی مشترک رخ دهند. بیست سال پس از تشخیص پانکراتیت مزمن کلسیفیک، خطر تجمعی کارسینوم لوزالمعده ۴٪ است. در بیماران دچار پانکراتیت ارثی، خطر ابتلا به سرطان لوزالمعده، ۱۰ برابر بیشتر است.

## درمان پانکراتیت مزمن

### استانداردها

درمان اسهال چرب با آنزیم‌های لوزالمعدی، آسان است اگرچه تصحیح کامل اسهال چرب، غیرمعمول است. درمان با آنزیم‌ها، معمولاً اسهال را تحت کنترل درمی‌آورد و سطح جذب چربی را به حد قابل قبولی می‌رساند و باعث افزایش وزن می‌گردد. بنابراین، آنزیم‌های لوزالمعده، اساس درمان لوزالمعدی را تشکیل می‌دهند. در درمان اسهال چرب، استفاده از فرمولاسیون‌های قوی لوزالمعدی که لیپاز کافی را برای تصحیح سوءهضم و کاهش اسهال چرب به دوازدهه می‌رسانند، مهم است. در تلاش برای استاندارد کردن فعالیت، قدرت و دسترسی زیستی آنزیم‌ها، سازمان غذا و داروی آمریکا، داروسازان را ملزم نمود که تا آوریل ۲۰۰۸، برای تمام داروهای حاوی آنزیم‌های پانکراس در ایالات متحده، NDA<sup>۱</sup> اخذ کنند. در جدول ۸-۳۷۱، فرمولاسیون‌های پرکاربرد فهرست

1- endoscopic pancreatic function test

2- new drug application

## جدول ۷-۳۷۱ عوارض پانکراتیت مزمن

درد مزمن شکمی	زردی
اعتیاد به مواد مخدر	رئینوپاتی
دیابت / مختل بودن تحمل گلوکز	تنگی صفراوی و/ یا سروز صفراوی
گاستروپارزی	کیست کاذب
سوء جذب، سوء هاضمه	بیماری متابولیک استخوان
	سرطان لوزالمعده

شده است ولی در دسترس بودن براساس کمپلیانس با دستور FDA است. داده‌های اخیر نشان می‌دهند که دوزاز ۱۰۰,۰۰۰-۸۰,۰۰۰ واحد لیپاز در هر وعده غذایی ممکن است برای نرمال نمودن پارامترهای تغذیه‌ای در بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن که دچار سوءتغذیه هستند، ضروری باشد. و بعضی ممکن است به سرکوب اسید با مهارکننده‌های پمپ پروتون نیاز داشته باشند.

## درد شکمی

کنترل درد در بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن، مشکل ساز است.

متاآنالیزهای اخیر نشان داده‌اند که درمان آنژیومی، نقشی در کاهش درد ناشی از پانکراتیت مزمن ندارد. در شماری از بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک، فرآورده‌های آنژیومی فاقد روکش محافظ روده‌ای، که حاوی غلظت‌های بالایی از سرین پروتئازها هستند، ممکن است درد یا ناراحتی خفیف شکمی را کاهش دهد. در این دسته از بیماران، کاهش درد ممکن است پیامد بهبود دیس‌پپسی ناشی از هضم نامناسب باشد.

در بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن، گاستروپارزی نیز بسیار شایع است. تشخیص و درمان گاستروپارزی با داروهای پروکینتیک مهم است، زیرا از آنجایی که گاستروپارزی از تحویل مناسب آنزیم‌ها به قسمت فوقانی روده جلوگیری می‌کند، این وضعیت می‌تواند به شکست درمان با آنزیم‌ها بیانجامد. یک مطالعه آینده‌نگر که اخیراً انجام شده است نشان داد که پרגابالین<sup>۱</sup> می‌تواند در پانکراتیت مزمن درد را بهبود بخشد و نیاز به درمان درد را کاهش دهد.

درمان اندوسکوپی در پانکراتیت مزمن می‌تواند شامل اسفنکترتومی، استنت‌گذاری، خارج کردن سنگ، و درناژ کیست کاذب پانکراس باشد. چنانچه در زمینه تنگی بارز مجرا، خصوصاً اگر سنگ داخل مجرا موجب انسداد شده باشد، بهتر است اقدامات درمانی، معطوف به مجرای پانکراس باشد. مزیت استفاده از استنت‌گذاری اندوسکوپی در

بیماران دچار درد مزمن، ولی فاقد تنگی قابل توجه، در هیچ کارآزمایی کنترل‌شده‌ای اثبات نشده است. به دنبال استنت‌گذاری ممکن است عوارض چشمگیری روی دهند (از جمله خونریزی، کلانژیت، جابه‌جایی استنت، پانکراتیت و مسدود شدن استنت). در بیمارانی که دچار بیماری مجاری بزرگ هستند (معمولاً به دنبال پانکراتیت مزمن ناشی از مصرف الکل)، درمان انتخابی شامل برداشتن فشار از روی مجرا از طریق درمان جراحی می‌باشد. از میان این بیماران، حدود ۸۰ درصد بلافاصله کاهش درد را تجربه می‌کنند؛ با این حال تا پایان سال سوم، نیمی از بیماران، عود درد را تجربه خواهند نمود. دو مطالعه آینده‌نگر تصادفی شده که در آنها درمان اندوسکوپی با درمان جراحی در پانکراتیت مزمن مقایسه شده است نشان داده‌اند که درمان جراحی در کاهش درد، برتر از درمان اندوسکوپی بوده و بهتر می‌تواند کیفیت زندگی را در بیماران دچار اتساع مجاری و درد شکم بهبود ببخشد. این یافته می‌تواند نشان‌دهنده این مطلب باشد که در بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن که دچار اتساع مجاری و درد هستند، باید مداخله جراحی را مدنظر قرار داد. نقش استنت‌گذاری پیش از عمل جراحی (preoperative) به عنوان شاخصی برای پیشگویی پاسخ بیمار، هنوز به اثبات نرسیده است.

در شماری از بیماران مبتلا به پانکراتیت مزمن که دچار درد شکمی مقاوم به درمان‌های مرسوم بوده‌اند، از عمل ویپل<sup>۲</sup> و همچنین پانکراتکتومی توتال و پیوند اتولوک سلول‌های جزیره‌ای استفاده شده است.

بیمارانی که بیشترین سود را از پانکراتکتومی توتال می‌برند، کسانی هستند که مبتلا به پانکراتیت مزمن بوده، اما سابقه قبلی جراحی پانکراس یا شواهدی از نارسایی سلول‌های جزیره‌ای ندارند. نقش این عمل، هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما می‌توان آن را به عنوان گزینه جایگزین جراحی دکمپرسیون مجرا یا رزکسیون پانکراس در بیماران مبتلا به بیماری مقاوم و دردناک مجاری کوچک در نظر گرفت (به ویژه از این نظر که اعمال جراحی استاندارد اغلب باعث کاهش کارایی سلول‌های جزیره‌ای می‌گردند). اثبات نشده است که بلوک شبکه سلیاک، باعث تخفیف طولانی‌مدت درد گردد.

### پانکراتیت ارثی

پانکراتیت ارثی، بیماری نادری است که مشابه پانکراتیت مزمن است، مگر از این نظر که سن شروع آن کمتر بوده و شواهدی از وجود عوامل ارثی دارد. یک بررسی گسترده ژنوم با استفاده از تحلیل پیوستگی ژنتیک، ژن پانکراتیت ارثی را برکروموزوم ۷ شناسایی کرده است. جهش‌های رمزینۀ ۲۹ (اگزون ۲) و ۱۲۲ (اگزون ۳) یونی در ژن تریپسینوژن کاتیونی باعث شکل‌های غالب اتوزومی پانکراتیت ارثی می‌شوند. جهش‌های رمزینۀ ۱۲۲ باعث جایگزینی آرژنین مربوطه، با یک اسیدآمینۀ دیگر (معمولاً هیستیدین) می‌شود. اگر این جایگزینی رخ دهد، موجب حذف جایگاه ژن خودتخریبی اضطرابی تریپسین می‌شود که برای حذف تریپسینی که زودتر از موعد در داخل سلول آسینی فعال شده لازم است. این بیماران حملات راجعه‌ای از درد شدید شکمی دارند که ممکن است از چند روز تا چند هفته به طول انجامند. سطح سرمی آمیلاز و لیپاز ممکن است در خلال حملات حاد بالا رود، اما معمولاً طبیعی است. بیماران غالباً دچار کلسیفیکاسیون لوزالمعده، دیابت شیرین، و استئاتوره می‌شوند. به علاوه، میزان بروز کارسینوم لوزالمعده در آنها افزایش می‌یابد و میزان بروز تجمع‌ی آن به حد ۴۰٪ در ۷۰ سالگی می‌رسد. مطالعه‌ای که اخیراً بر روی سیر طبیعی پانکراتیت ارثی در ۲۰۰ بیمار فرانسوی انجام شده است، نشان می‌دهد که شروع درد شکمی در کودکی و در حول و

جدول ۸-۳۷۱ فرآورده‌های حاوی آنزیم‌های پانکراس که توسط FDA تصویب شده‌اند (PANCRELIPASE)

Product	Enzyme Content/Unit Dose, U.S. Pharmacopoeia Units		
	Lipase*	Amylase*	Protease*
<b>Immediate-Release Capsule</b>			
Non-enteric-coated			
Viokace 10,440	10,440	391,550	39,150
Viokace 20,880	20,880	78,300	78,300
<b>Delayed-Release Capsules</b>			
Enteric-coated mini-microspheres			
Creon 3000	3000	15,000	9500
Creon 6000	6000	30,000	19,000
Creon 12,000	12,000	60,000	38,000
Creon 24,000	24,000	120,000	76,000
<b>Enteric-Coated Mini-Tablets</b>			
Ultresa 13,800	13,800	27,600	27,600
Ultresa 20,700	20,700	41,400	41,400
Ultresa 23,000	23,000	46,000	46,000
<b>Enteric-Coated Beads</b>			
Zenpep 3000	3000	16,000	10,000
Zenpep 5000	5000	27,000	17,000
Zenpep 10,000	10,000	55,000	34,000
Zenpep 15,000	15,000	82,000	51,000
Zenpep 20,000	20,000	109,000	68,000
Zenpep 25,000	25,000	136,000	85,000
<b>Enteric-Coated Micro-Tablets</b>			
Pancreaze 4200	4200	17,500	10,000
Pancreaze 10,500	10,500	43,750	25,000
Pancreaze 16,800	16,800	70,000	40,000
Pancreaze 21,000	21,000	61,000	37,000
<b>Bicarbonate-Buffered Enteric-Coated Microspheres</b>			
Pertzye 8000	8000	30,250	28,750
Pertzye 16,000	16,000	60,500	57,500

\* واحد در هر قرص یا کپسول براساس فارماکوپه ایالات متحده (USP)  
**توجه:** پس از مرور داده‌هایی که نشان‌دهنده اختلاف چشمگیر فرآورده‌های موجود در بازار بودند، FDA شرکت‌های دارویی را ملزم ساخت تا NDA (New drug application) را برای تمام فرآورده‌های دارویی حاوی عصاره پانکراس ثبت کنند. شمار زیادی از کارخانه‌های دارویی، در حال انجام پژوهش‌هایی هستند تا تأییدیه FDA را برای درمان نارسایی بخش برون‌ریز پانکراس (EPI) ناشی از فیبروز کیستیک (CF) یا سایر وضعیت‌ها، در چارچوب دستورالعمل‌های جدید مربوط به این گروه از داروها به دست آورند ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

تومورهای لوزالمعده یا دوازدهه، زخم پپتیک خلفی بولبی، آنتریت منطقه‌ای، و چسبیدگی‌ها باشد. میزان بروز پانکراتیت و زخم پپتیک در مبتلایان به لوزالمعده حلقوی افزایش می‌یابد. به‌خاطر وجود این عوارض و سایر عوارض بالقوه، درمان عبارت است از جراحی، حتی اگر این بیماری سالیان سال موجود بوده باشد. دئودونوزونوستومی رتروکولیک روش برگزیده می‌باشد، هرچند برخی جراحان طرفدار گاسترکتومی بیلروت II، گاستروآنتروستومی، و واگوتومی می‌باشند.

### لوزالمعده منقسم (دو قسمتی)

لوزالمعده منقسم<sup>۲</sup> در ۷ تا ۱۰ درصد افراد جمعیت وجود دارد و هنگامی ایجاد می‌شود که آغازه‌های لوزالمعدی رویان شناختی شکمی و پشتی نتوانند با یکدیگر هم‌جوشی پیدا کنند، به‌طوری که زهکشی لوزالمعده عمدتاً از طریق پایلای فرعی انجام شود. لوزالمعده منقسم، شایعترین شکل فرعی آناتومیک مادرزادی لوزالمعده در انسان است. شواهد فعلی حاکی از آنند که این آنومالی در اکثریت قریب به اتفاق بیمارانی که واجد آن می‌باشند، زمینه‌ساز پیدایش پانکراتیت نمی‌شود. با این وجود، ترکیب لوزالمعده منقسم و یک منفذ فرعی کوچک ممکن است منجر به انسداد مجرای پشتی شود. مسئله عبارت است از شناسایی این زیرمجموعه از مبتلایان به پاتولوژی مجرای پشتی. کانول‌گذاری از طریق ERCP در مجرای پشتی، به‌آسانی کانول‌گذاری در مجرای شکمی نیست. مبتلایان به پانکراتیت و لوزالمعده منقسم آشکار شده از طریق ERCP یا MRCP، باید با اقدامات محافظه‌کارانه درمان شوند. در بسیاری از این بیماران، پانکراتیت مربوطه ایدئوپاتیک بوده و ربطی به لوزالمعده منقسم ندارد. مداخله آندوسکوپی یا جراحی تنها هنگامی اندیکاسیون دارد که روش‌های فوق با شکست مواجه شوند. اگر بتوان گشادشدگی چشمگیر مجرای پشتی را نمایان ساخت، باید فشارزدایی از مجرا به طریق جراحی انجام پذیرد. باید تأکید کرد که نمای ERCP/MRCP لوزالمعده منقسم - یعنی یک مجرای شکمی کم قطر همراه با یک الگوی منشعب و شاخه‌شاخه - ممکن است به غلط نمایانگر یک مجرای لوزالمعدی اصلی مسدودشده ثانویه به یک

حوش ۱۰ سالگی، استئاتوره در ۲۹ سالگی، دیابت در ۲۸ سالگی و کارسینوم لوزالمعده در ۵۵ سالگی می‌باشد. این قبیل بیماران جهت تسکین درد اغلب به رفع فشار از مجرا از طریق جراحی احتیاج دارند. وجود شکایات شکمی در خویشتن‌اندان افراد مبتلا به پانکراتیت ارثی باید وجود بیماری لوزالمعدی را در نظر آورد.

PSTI یا SPINK1، یک پپتید ۵۶ اسیدآمینه‌ای است که با انسداد فیزیکی اختصاصی در جایگاههای فعال آنزیمی، موجب مهار تریپسین می‌شود. به‌عنوان خط اول دفاعی در برابر تریپسینوژی که بطور زودرس درون سلول انگورکی فعال شده باشد عمل می‌کند. اخیراً، نشان داده‌اند که فراوانی جهشهای SPINK1 در بیمارانی که پانکراتیت مزمن ایدئوپاتیک دارند، افزایش چشمگیری دارد، یعنی این جهش‌ها ممکن است با پانکراتیت مرتبط باشند.

### تومورهای درون‌ریز لوزالمعده

تومورهای درون‌ریز لوزالمعده در فصل ۱۱۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

### سایر بیماری‌ها

#### لوزالمعده حلقوی<sup>۱</sup>

هنگامی که آغازه (anlage) لوزالمعدی شکمی نمی‌تواند به طور صحیح مهاجرت کرده و با آغازه پشتی تماس برقرار سازد، نتیجه ممکن است پیدایش حلقه‌ای از بافت لوزالمعدی باشد که دوازدهه را در برمی‌گیرد. چنین لوزالمعده حلقوی ممکن است باعث انسداد روده در نوزادان یا بزرگسالان شود. شکایاتی مانند احساس پُری پس از صرف غذا، درد اپیگاستریک، تهوع، و استفراغ ممکن است سالها قبل از مدنظر قرارگرفتن تشخیص وجود داشته باشند. یافته‌های رادیوگرافیک عبارت‌اند از: گشادشدگی متقارن قسمت پروگزیمال دوازدهه همراه با برجسته شدن حفرات موجود در هردو طرف این نوار حلقوی، امحاء (اما نه تخریب) مخاط دوازدهه، مشخص تر شدن این یافته‌ها در وضعیت راست مایل قدامی، و فقدان تغییر در بررسی‌های مکرر. تشخیص افتراقی باید شامل پرده‌های دوازدهه‌ای (Webs)،

ضایعه توده‌ای قلمداد شود.

## ماکروآمیلزومی

در ماکروآمیلزومی، آمیلز در یک شکل پلیمری که بزرگتر از آن است که به راحتی توسط کلیه دفع شود، در خون گردش می‌کند. مبتلایان به این بیماری، افزایش مقدار سرمی آمیلز، کاهش مقدار ادراری آمیلز را نشان می‌دهند. وجود ماکروآمیلز را می‌توان با کروماتوگرافی از سرم ثابت کرد. میزان شیوع ماکروآمیلزومی، ۱/۵٪ از کل جمعیت بیمارستانی بزرگسال غیرالکلی می‌باشد. ماکروآمیلزومی معمولاً یک یافته اتفاقی بوده و ربطی به بیماری لوزالمعده یا سایر ارگان‌ها ندارد. امروزه ماکرولیپازمی در تعداد کمی از مبتلایان به سیروز یا لنفوم غیرهاجکین به ثبت رسیده است. در این بیماران، لوزالمعده در بررسی با اولتراسوند و CT طبیعی به نظر می‌رسد. ثابت شد که لیپاز با ایمونوگلوبولین A کمپلکس می‌شود. بدین ترتیب، احتمال وجود ماکروآمیلزومی و ماکرولیپازمی - هردو - باید در بیمارانی که دارای سطح خونی افزایش یافته‌ای از این آنزیم‌ها می‌باشند، مدنظر قرار داده شود.

## هموکروماتوزیس

۴۲۸

Lawrie W. Powell

## تعریف

هموکروماتوز یک اختلال ارثی شایع متابولیسم آهن است، به این ترتیب که اختلال تنظیم جذب روده‌ای آن منجر به رسوب مقادیر اضافی آن در سلولهای پارانشیمی همراه با آسیب نهایی بافتی و سوء عملکرد شمار زیادی از اعضا می‌گردد. رنگدانه‌های حاوی آهن که در بافتها رسوب می‌کنند هموسیدرین نامیده می‌شدند زیرا اعتقاد بر این است که از خون منشأ می‌گیرند. اصطلاح هموسیدروز<sup>۱</sup> برای توصیف وجود آهن رنگ‌پذیر در بافتها به کار می‌رود، ولی مقدار آهن بافتی باید به طور کمی برای ارزیابی صحیح وضعیت آهن

جدول ۱-۴۲۸ تقسیم‌بندی حالت‌های افزایش بار

(تجمع آهن)

## هموکروماتوز ارثی

هموکروماتوز، وابسته به HFE (نوع ۱)  
حالت هموزیگوت C282Y  
حالت هتروزیگوت مرکب C282Y/H63D  
هموکروماتوز غبروابسته به HFE  
هموکروماتوز نوجوانان (Juvenile) (نوع ۲A) (جهش در hemojuvclin)  
هموکروماتوز نوجوانان (نوع ۲B) (جهش در همسیدین)  
جهش در گیرنده ۲ ترانسفرین، TFR2 (نوع ۳)  
جهش در ژن فروپورتن ۱، SLC11A3 (نوع ۴)

## افزایش اکتسابی بار آهن

آئمی‌های تجمع‌دهنده آهن  
تالاسمی مازور  
آئمی سیدروبلستیک  
آئمی همولیتیک مزمن  
افزایش بار آهن ناشی از تزریق خون و آهن تزریقی  
افزایش بار آهن ناشی از رژیم غذایی  
بیماری مزمن کبدی  
هیپانیت C  
سیروز الکلی، بخصوص در مراحل پیشرفته  
هیپانیت چرب غیرالکلی  
پورفیری حلدی تأخیری  
سندرم افزایش بار آهن دیس‌منابولیک  
شنت بعد از پورتوکاو

## متفرقه

افزایش بار آهن در مناطق افریقایی جنوب صحرائی افریقا  
افزایش بار آهن نوزادی  
فقدان سرولوبلاسمین در خون (aceruloplasminemia)  
فقدان مادرزادی ترانسفرین در خون

بدن تعیین شود (به ادامه مطلب و فصل ۱۲۶ مراجعه کنید).  
هموکروماتوز<sup>۲</sup> به گروهی از بیماری‌های ژنتیکی اشاره دارد که زمینه را برای اضافه بار آهن مساعد کرده و نهایتاً به فیروز و نارسایی عضوی منجر می‌شوند. سیروز کبدی، دیابت قندی، آرتریت، کاردیومیوپاتی، و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک تظاهرات عمده بالینی آن هستند.

بیماری ناشی از اضافه بار آهن می‌شوند، و ۶ درصد از آنها نیز به سیروز کبدی دچار می‌گردند؛ این عدد برای زنان، نزدیک به ۱ درصد است. فرض می‌شود که هنوز ژن‌های تعدیل‌کننده‌ی شناخته نشده‌ای که مسئول بیان هستند وجود دارند و شواهد اولیه‌ای برای حمایت از این فرضیه وجود دارد حدود ۷۰ درصد از بیماران درمان نشده نخستین علایم را در حد فاصل سنین ۶۰-۴۰ سالگی بروز می‌دهند. ایجاد بیماری قبل از سن ۲۰ سالگی نادر است، هرچند که با غربالگری خانوادگی (به‌مبحث "غربالگری هموکروماتوز" در ادامه مراجعه کنید) و معاینات سلامت دوره‌ای می‌توان افراد بدون علامت را که دچار افزایش بار آهن هستند (از جمله زنان جوان در دوران قاعدگی) شناسایی نمود.

برخلاف هموکروماتوز وابسته به *HFE*، انواع غیروابسته به *HFE* هموکروماتوز (جدول ۱-۴۲۸) نادر هستند، اما تمام نژادها و همچنین افراد جوان را درگیر می‌کنند (هموکروماتوز جوانان).

### اساس ژنتیک موتاسیون هموزیگوس

$G \rightarrow A$  در محل ۲۸۲ (C282Y) منجر به جایگزینی سیستئین با تیروزین می‌شود که شایع‌ترین نوع موتاسیون است. این ژن در ۸۵ تا ۹۰ درصد بیماران مبتلا به نوع ارثی هموکروماتوز از تبار اروپای شمالی و تنها در ۶۰ درصد افراد مناطق مدیترانه‌ای (نظیر جنوب ایتالیا) شناسایی شد. جهش دیگری نیز که آن هم نسبتاً شایع می‌باشد در ژن *HFE* شناخته شده است. این نوع اخیر در جایگاه ۶۳ (H63D) منجر به تعویض اسید آمینه هیستیدین با آسپارتیک اسید می‌شود. هموزیگوت بودن برای H63D، ارتباطی با تجمع بالینی آهن که منجر به علایم بالینی شود، ندارد. برخی از هتروزیگوت‌های مرکب (نظیر یک نسخه از هر دو مورد C282Y و H63D) نیز موجب افزایش خفیف تا متوسط ذخایر آهن بدن می‌گردند، ولی فقط در همراهی با کوفاکتورهای مانند مصرف زیاد الکل یا کبد چرب موجب بیماری بالینی می‌شوند. بنابراین هموکروماتوز مرتبط با *HFE*، به صورت صفت اتوزومی مغلوب منتقل می‌گردد؛ در هتروزیگوت‌ها افزایش ذخایر آهن وجود ندارد یا اندک است.



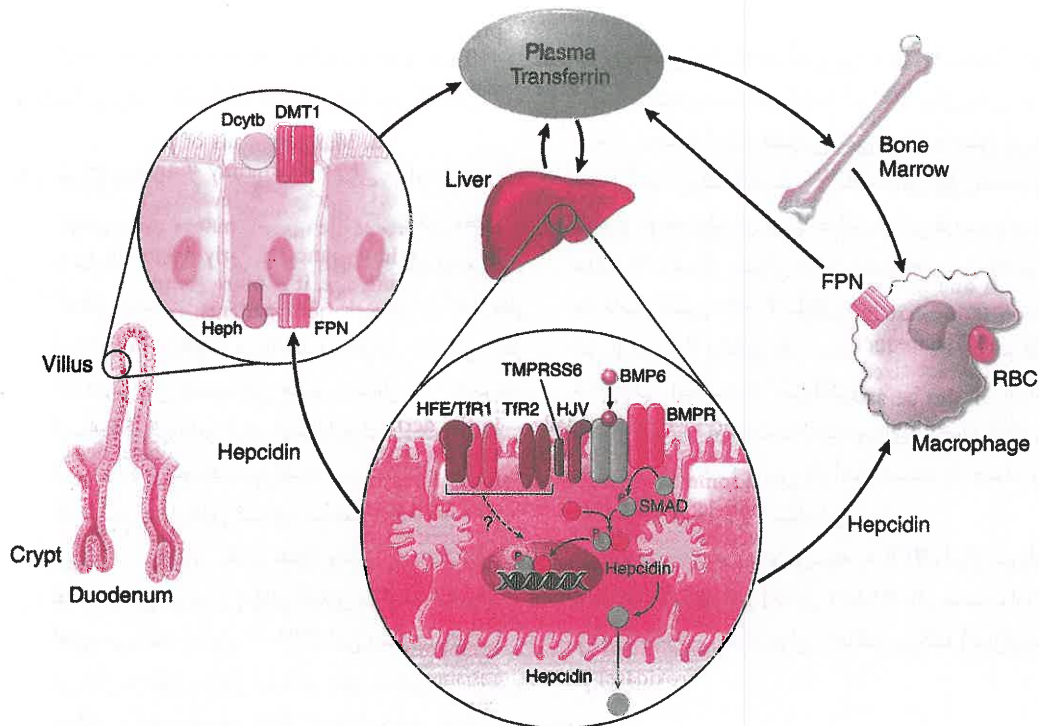
گرچه هنوز در مورد تعریف بیماری تردید وجود دارد ولی واژه‌شناسی زیر به طور گسترده‌ای مورد پذیرش است:

۱. هموکروماتوز ارثی. این اختلال اغلب در اثر وراثت ژن جهش یافته *HFE* ایجاد می‌شود که پیوستگی محکمی با جایگاه HLA-A بر روی کروموزوم ۶p دارد (به مبحث "اساس ژنتیکی" در ادامه مراجعه کنید). افرادی که از نظر این ژن، هموزیگوت می‌باشند در معرض افزایش خطر اضافه بار آهن هستند؛ این جهش مسئول ۹۰-۸۰ درصد از موارد هموکروماتوز ارثی در نژاد اروپای شمالی است. در این موارد، وجود فیبروز کبد، سیروز، آرتروپاتی یا کارسینوم سلول‌های کبدی، ماحصل اضافه بار آهن می‌باشد. شکلهای نادرتر هموکروماتوز غیر *HFE* به علت جهش در سایر ژنهای کلیدی مؤثر در متابولیسم آهن، می‌باشد (جدول ۱-۴۲۸). این بیماری ژنتیکی را می‌توان در طول مراحل اولیه آن یعنی زمانی که افزایش بار آهن و آسیب عضوی اندک است تشخیص داد. در این مرحله بهتر است بیماری به نام هموکروماتوز زودرس یا پیش‌سیروزی<sup>۱</sup> خطاب شود.

۲. افزایش ثانویه بار آهن، ثانویه به کم‌خونی‌های همراه با تجمع آهن نظیر تالاسمی یا آنمی سیدروبلاستیک رخ می‌دهد که در آن خونسازی افزایش یافته، اما غیرمؤثر است. در اختلالات اکتسابی تجمع آهن، وجود رسوبات زیاد آهن در بافتهای پارانشیمی می‌تواند ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک مشابه با هموکروماتوز را ایجاد کند.

### شیوع

جهش‌های هموکروماتوز مرتبط با *HFE*، از شایع‌ترین آلل‌های مرضی ارثی هستند، هرچند که شیوع آن در گروههای قومی مختلف متغیر است. بیشترین شیوع در جوامعی که از نژاد اروپای شمالی هستند دیده می‌شود که تقریباً یک نفر از هر ۱۰ نفر آنها ناقل هتروزیگوت و ۰/۳ تا ۰/۵ درصد آنها هموزیگوت می‌باشند. با این وجود، بروز بیماری تحت تأثیر عوامل متعددی بخصوص مصرف الکل و مقدار مصرف روزانه آهن، از دست دادن خون در قاعدگی و حاملگی و اهدای خون قرار می‌گیرد. پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهند که نزدیک به ۳۰ درصد از مردان هموزیگوت دچار



**شکل ۱-۴۲۸ مسیرهای هموستاز طبیعی آهن.** آهن معدنی رژیم غذایی، پس از احیا شدن فریک ( $Fe^{3+}$ ) به فروز ( $Fe^{2+}$ ) توسط سیتوکروم‌های B دوازدهه (Dcytb) از غشای حاشیه‌ای مساوی انتروسیتهای دوازدهه توسط انتقال دهنده فلز - یون دو ظرفیتی ۱ (DMT1) عبور می‌کند. سپس، آهن از طریق فرایندی که نیازمند فروپورتین قاعده‌ای - جانبی ترشح‌کننده آهن (FPN) و هفاستین (hephaestin; Heph) اکسیدکننده آهن است، از انتروسیته‌ها وارد گردش خون می‌شود. آهن در گردش خون، به ترانسفرین پلاسما متصل می‌شود و بنابراین، در مکانهای استفاده و ذخیره آهن توزیع می‌گردد. بخش عمده این ترانسفرین دو ظرفیتی، آهن را به گلبولهای اریترئوئید نابالغ در مغز استخوان می‌رساند تا برای ساخت هموگلوبین مورد استفاده قرار گیرد. گلبولهای قرمز پیر در انتهای عمر خود توسط ماکروفاژها فاگوسیته می‌شوند و آهن آنها پس از خارج شدن از طریق فروپورتین، وارد گردش خون می‌گردد. پپتید مشتق از کبد به نام هپسیدین، انتقال قاعده‌ای - جانبی آهن را در لوله گوارش و نیز آزاد شدن آهن را از ماکروفاژها و سلولهای دیگر مهار می‌کند و به عنوان یک تنظیم‌کننده مرکزی حمل و نقل و تبادلات آهن در بدن عمل می‌نماید. هپسیدین از طریق پیام‌های میانجی شده توسط ترانسفرین دو ظرفیتی از طریق دو مکانیسم به تغییرات نیاز بدن به آهن پاسخ می‌دهد. یکی از این دو مکانیسم با دخالت HFE و TfR2 و دیگری با شرکت هموجولین (HJV) و مسیر BMP/SMAD انجام می‌شود. **TPRSS6** پروتئازی است که فعالیت HJV را تعدیل می‌کند. هم توسط هم اکسیژناز در داخل انتروسیته‌ها متابولیزه می‌شود و سپس آهن آزاد شده، همان مسیر را دنبال می‌کند. جهش در ژنهای کدکننده **HFE**، **TfR2**، هموجولین و هپسیدین همگی منجر به کاهش آزاد شدن هپسیدین و افزایش جذب آهن و در نتیجه، هموکروماتوز می‌شوند (جدول ۱-۴۲۸).

کدکننده‌های هپسیدین<sup>۲</sup>، گیرنده ترانسفرین ۲ (TfR2)، و هموجولین<sup>۳</sup> (شکل ۱-۴۲۸)، منجر به مشخصات بالینی - آسیب‌شناختی می‌شود که از هموکروماتوز مرتبط با **HFE** غیرقابل افتراق اند. با این وجود، جهش‌های فروپورتین<sup>۴</sup> (که مسؤول خروج آهن از انتروسیته‌ها و اکثر انواع سلولی دیگر

با این حال در برخی موارد، این افزایش اندک در آهن کبدی به عنوان کوفاکتور تشدیدکننده بیماریهای دیگری نظیر پورفیری تأخیری جلدی<sup>۱</sup> (PCT) یا هیپاتیت چرب (استوهپاتیت) غیر الکلی عمل می‌نماید.

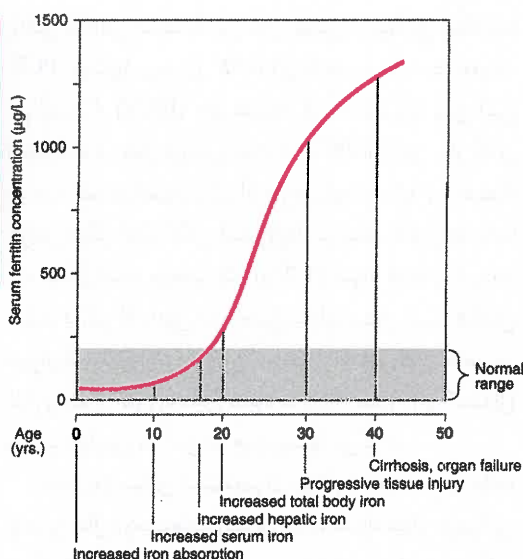
جهش در سایر ژنهای دخیل در متابولیسم آهن، مسؤول انواع هموکروماتوز غیر مرتبط با **HFE** (مانند هموکروماتوز جوانان) است. هموکروماتوز جوانان، افراد را در دهه دوم و سوم زندگی درگیر می‌کند (جدول ۱-۴۲۸). جهش در ژنهای

1- porphyria cutanea tarda

2- hepcidin

4- ferroportin

3- hemojuvelin



**شکل ۴۲۸-۲** توالی وقایع در هموکروماتوز ژنتیکی و ارتباط آنها با غلظت فریتین سرمی. افزایش جذب آهن در سرتاسر طول عمر وجود دارد. بیماری علامت‌دار بارز معمولاً بین سنین ۴۰ و ۶۰ سالگی خود را نشان می‌دهد ولی بیماری نهفته را می‌توان مدت‌های طولانی قبل از این زمان شناسایی نمود.

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در مردان و زنان می‌گردد. ممکن است پاره‌شدن لیزوزوم‌های سرشار از آهن، پراکسیداسیون لیپید در ارگان‌های تحت سلولی در اثر آهن اضافی یا تحریک سنتز کلاژن توسط سلول‌های ستاره‌ای فعال شده، عامل آسیب بافتی باشند.

افزایش ثانویه بار آهن همراه با رسوب در سلول‌های پارانشیمی، در اختلالات مزمن خونسازی به ویژه در انواعی که ناشی از نقص در سنتز هموگلوبین یا خونسازی غیرمؤثر (نظیر آنمی سیدروبلاستیک و تالاسمی) هستند، دیده می‌شود (فصل ۱۲۷). در این اختلالات، جذب آهن افزایش می‌یابد. علاوه بر آن، این بیماران نیازمند تزریق خون هستند و به کرات به‌طور نامتناسبی، آهن دریافت می‌کنند. PCT اختلالی است که با نقص در بیوسنتز پورفیرین مشخص می‌شود (فصل ۴۳۰) و گاهی با رسوب بیش از حد پارانشیمی آهن همراه است. حجم بار آهن در PCT معمولاً برای آسیب

است)، منجر به رسوب آهن در سلول‌های رتیکولاندوتیلیال، ماکروفاژها و نیز سلول‌های پارانشیمی می‌شود.

### پاتوفیزیولوژی

به‌طور طبیعی مقدار کل آهن بدن که حدود ۳ تا ۴ گرم است به‌گونه‌ای حفظ می‌شود که جذب آهن از مخاط روده برابر با میزان از دست رفتن آن باشد. این مقدار در مردان در حدود ۱ mg/d و ۱٫۵ mg/d در زنانی است که قاعده می‌شوند. در هموکروماتوز، جذب مخاطی بیشتر از نیازهای بدن است و مقدار آن ۴ mg در روز یا بیشتر می‌باشد. تجمع پیش‌رونده آهن موجب افزایش آهن پلاسما، افزایش اشباع ترانسفرین، و افزایش پیش‌رونده سطح فریتین پلاسما می‌گردد (شکل ۴۲۸-۲). یک پیتید کبیدی به نام هپسیدین، انتقال قاعده‌ای - جانبی آهن را از روده و آزاد شدن آهن را از ماکروفاژها و دیگر انواع سلول‌ها مهار می‌کند (از طریق اتصال به فروپورتین). هپسیدین به نوبه خود، در کبد به پیام‌های میانجی‌شده توسط TFR2، HFE و هموجولین پاسخ می‌دهد (شکل ۴۲۸-۱). بنابراین، هپسیدین یک مولکول حیاتی در متابولیسم آهن است که ذخایر بدن را با جذب روده‌ای آهن ارتباط می‌دهد.

ژن HFE پروتئین ۳۴۳ اسیدآمینه‌ای را رمزدهی می‌کند که از لحاظ ساختاری با پروتئین‌های MHC کلاس I مرتبط است. نقص اساسی در هموکروماتوز مرتبط با HFE، فقدان بیان HFE در سطح سلول است (ناشی از جهش C282Y). پروتئین HFE طبیعی (نوع وحشی) با  $\beta_2$ -میکروگلوبولین و گیرنده ترانسفرین ۱ (TFR1) تشکیل کمپلکس می‌دهد و موتاسیون C282Y کاملاً این تعامل را بی‌تأثیر می‌کند. در نتیجه پروتئین HFE جهش‌یافته در داخل سلول باقی می‌ماند و موجب کاهش جذب آهن وابسته به TFR1 توسط سلول‌های کریپته‌های روده‌ای می‌گردد. این امر باعث تنظیم افزایشی<sup>۱</sup> ناقل دوفرفیتی فلزها (DMT-1) بر روی سطح پرزدار سلول‌های مخاطی می‌شود و این مسأله خود سبب افزایش نامتناسب جذب آهن روده‌ای می‌گردد (شکل ۴۲۸-۱). در مراحل پیشرفته بیماری ممکن است ذخیره آهن بدن به ۲۰g یا بیشتر هم برسد که اساساً در سلول‌های پارانشیمال کبد، پانکراس، و قلب تجمع می‌یابد. ممکن است ذخیره آهن کبد و پانکراس ۱۰۰-۵۰ برابر و در قلب ۲۵-۵ برابر شود. رسوب آهن در هیپوفیز باعث

به خصوص کبد، قلب و لوزالمعده و به میزان کمتر در غدد درون ریز افزایش می یابد. اپی درم پوست، نازک است و ملانین در سلولهای پایه قاعده‌ای و درم افزایش پیدا کرده است. رسوب آهن در اطراف سلولهای پوششی سینه‌ویال مفاصل دیده می شود.

### تظاهرات بالینی

هموزیگوت‌های C282Y را می توان بر پایه میزان پیشرفت به شرح زیر مشخص نمود: (۱) زمینه ژنتیکی، بدون ناهنجاری؛ (۲) اضافه بار آهن بدون علائم؛ (۳) اضافه بار آهن با علائم (مانند آرتریت و خستگی)؛ و (۴) اضافه بار آهن همراه با آسیب ارگان‌ها (به ویژه سیروز). بسیاری از بیماران با اضافه بار قابل ملاحظه آهن، بدون علامت هستند. برای مثال، در یک بررسی بر روی ۶۷۲ فرد بدون علامت هموزیگوت از نظر C282Y (که یا توسط غربالگری خانوادگی و یا در معاینات روتین سلامت تشخیص داده شده‌اند) به ترتیب مردان و زنان در ۵۶٪ و ۳۴/۵٪ اضافه بار آهن در کبد (درجه ۴-۲)، فیروز کبدی (درجه ۴-۲) و ۱۸/۴٪ و ۵/۴٪، و سیروز در ۵/۶٪ و ۱/۹٪ مشاهده شد.

علائم اولیه معمولاً غیر اختصاصی‌اند و عبارت‌اند از: خواب‌آلودگی<sup>۱</sup>، درد مفاصل، تغییر رنگ پوست، کاهش میل جنسی، و علائم دیابت قندی. در مراحل پیشرفته بیماری، هیپاتومگالی، افزایش پیگمانتاسیون، آنژیوم عنکبوتی، اسپلنومگالی، گرفتاری مفصلی، آسیت، آریتمی قلبی، نارسایی احتقانی قلب، کاهش موهای بدن، آتروفی بیضه‌ها، و زردی از علائم بارز هستند.

معمولاً کبد اولین عضوی است که تحت تأثیر بیماری قرار می گیرد و هیپاتومگالی در بیش از ۹۵ درصد بیماران علامت‌دار وجود دارد. ممکن است بزرگی کبد در غیاب علائم بیماری یا تستهای عملکرد کبدی مختل ایجاد شود. تظاهرات هیپرتانسیون پورت و واریس مری در سیروز ناشی از علل دیگر، از شیوع کمتری برخوردارند. کارسینوم هیپاتوسلولار حدود ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به سیروز را گرفتار می کند و شایعترین علت مرگ در بیماران درمان شده محسوب می گردد؛ که این امر اهمیت تشخیص زودرس و درمان را نشان می دهد. میزان بروز بیماری با بالا رفتن سن

باقی ناکافی است. با این حال بعضی از بیماران مبتلا به PCT جهشهایی در ژن HFE نیز دارند و برخی دچار عفونت هپاتیت C (HCV) هم هستند. گرچه ارتباط بین این اختلالات در حال بررسی است در PCT افزایش بار آهن موجب تشدید کمبود ارثی آنزیم می شود و باید به همراه عوامل دیگر (نظیر الک، استروژنها، ترکیبات هالوآروماتیک) که ممکن است موجب تشدید PCT شوند اجتناب کردند. علت دیگر افزایش بار آهن پارانشیمال کبد، فقدان سرولوپلاسمین ارثی در خون<sup>۱</sup> است. در اختلال فوق، نقص در نقل و انتقال آهن به دلیل کمبود سرولوپلاسمین (فروکسیداز) موجب افزایش بار آهن در هیپاتوسیتها می گردد.

به ندرت ممکن است مصرف بیش از حد آهن به مدت چندین سال موجب هموکروماتوز شود. یک استثنای مهم این مسأله در آفریقای جنوبی در میان گروههایی بوده که نوشیدنی‌های خود را در ظروف آهنی نگهداری می کرده‌اند. گاهی در افراد سالم که به مدت چندین سال آهن دارویی مصرف کرده‌اند هم هموکروماتوز دیده می شود ولی این افراد احتمالاً به یک اختلال ژنتیکی مبتلا هستند.

وجه مشترک شایع تمامی بیماران مبتلا به هموکروماتوز، وجود مقادیر اضافی آهن در بافتهای پارانشیمی است. تجویز تزریقی آهن به شکل تزریق خون یا فرآورده‌های آهن عمدتاً موجب افزایش بار آهن در سلولهای ریتیکولاندوتلیال می گردد. به نظر می آید که تجمع آهن در این سلولها موجب آسیب بافتی کمتری نسبت به تجمع در سلولهای پارانشیمی می شود.

آهن پارانشیمی در کبد به شکل فریتین و هموسیدرین وجود دارد. در مراحل اولیه، این رسوبات در سلولهای پارانشیمی اطراف پورت و به خصوص در داخل لیزوزومهای سیتوپلاسم پری کانالیکولار هیپاتوسیتها دیده می شوند. این مرحله، به سمت فیروز اطراف لوبولی و نهایتاً رسوب آهن در اپی تلیوم مجاری صفراوی، سلولهای کوپفر، و تیغه‌های فیبروزی ثانویه به فعال شدن سلولهای ستاره‌ای پیشرفت می کند. در مراحل پیشرفته، سیروز ماکروندولی یا مختلط ماکرو و میکروندولی به وجود می آید. فیروز و سیروز کبدی، ارتباط زیادی با غلظت کبدی آهن دارند.

در اتوپسی، کبد و لوزالمعده ندولار و بزرگ و به رنگ قرمز آجری هستند. از نظر بافت‌شناختی، آهن در بسیاری اعضا و

مشابهی در سایر اشکال تجمع آهن در بدن دیده می‌شود. مطرح‌کننده آن است که آهن دخالت مستقیم دارد.

درگیری قلبی تقریباً در ۱۵ درصد بیماران علامت‌دار تظاهر می‌یابد. شایع‌ترین تظاهر آن نارسایی احتقانی قلب است که تقریباً در ۱۰ درصد بالغین جوان مبتلا به بیماری بخصوص آنهایی که از قبل دچار هموکروماتوز جوانان بوده‌اند دیده می‌شود. ممکن است علایم نارسایی احتقانی قلب به طور ناگهانی ایجاد شود و در صورت عدم درمان سریعاً به مرگ منتهی گردد. قلب به طور منتشر بزرگ می‌شود و ممکن است در صورت فقدان علایم مشخص، اشتباهاً تشخیص کاردیومیوپاتی ایدیوپاتیک مطرح گردد. آریتمی‌های قلبی عبارت‌اند از: ضربان‌های فوق بطنی نارس<sup>۱</sup>، تاکی‌آریتمی حمله‌ای<sup>۲</sup>، فلوتر دهلیزی، فیبریلاسیون دهلیزی، و درجات متفاوتی از بلوک دهلیزی - بطنی.

هیپوگنادیسم در هر دو جنس ایجاد می‌شود و ممکن است قبل از سایر تظاهرات بالینی نمایان گردد. تظاهرات آن عبارت‌اند از کاهش لیبیدو، ناتوانی جنسی، آمنوره، آتروفی بیضه‌ای، ژینکوماستی، و کاهش موهای بدن. این تغییرات عمدتاً در نتیجه کاهش تولید گنادوتروپینها ایجاد می‌شوند، که علت آن نقص عملکرد هیپوتالاموس - هیپوفیز در اثر رسوب آهن است. نارسایی آدرنال، هیپوتیروئیدیسم و هیپوپاراتیروئیدیسم، تظاهرات نادری هستند.

### تشخیص

وجود (۱) هپاتومگالی، (۲) پیگمانتاسیون پوستی، (۳) دیابت قندی، (۴) بیماری قلبی، (۵) آرتریت، و (۶) هیپوگنادیسم مطرح‌کننده تشخیص بیماری هستند. با این حال همانطور که پیش از این گفته شد، ممکن است اضافه‌بار قابل ملاحظه آهن در غیاب تمام علایم فوق و یا فقط برخی از آنها وجود داشته باشد. بنابراین برای مطرح کردن تشخیص زودرس، ظن قوی مورد نیاز است. شروع درمان قبل از ایجاد آسیب دایمی اعضا می‌تواند باعث برگشت سمیت آهن شده و امید به زندگی فرد را به حد طبیعی برگرداند.

شرح حال بیمار به ویژه باید پیرامون وجود بیماری در

افزایش می‌یابد، در مردان شایع‌تر است و تقریباً فقط در بیماران سیروزی دیده می‌شود.

افزایش پیگمانتاسیون پوستی در بیماران با بیماری پیشرفته وجود دارد. گاهی ظاهر خاص متالیک یا خاکستری مایل به آبی بیماران تحت عنوان "برنزه" نامیده می‌شود و ناشی از افزایش ملانین و آهن در درم می‌باشد. پیگمانتاسیون معمولاً پخش بوده و سرتاسری است ولی ممکن است در صورت، گردن، سطوح اکستانسور قسمتهای تحتانی ساعد، پشت دستها، قسمتهای انتهایی پاها، ناحیه تناسلی، و در محل‌های اسکار بارزتر باشد.

حدود ۶۵ درصد بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، دچار دیابت قندی می‌شوند و در افرادی که سابقه خانوادگی دیابت وجود دارد احتمال بروز آن بیشتر است. این امر مطرح‌کننده آسیب مستقیم جزایر پانکراس در اثر رسوب آهن است که با سایر عوامل خطر ساز ترکیب شده است. گرچه مقاومت به انسولین در حضور هموکروماتوز شایع‌تر است ولی کنترل بیماری مشابه با سایر انواع دیابت می‌باشد. عوارض دیررس بیماری مشابه با سایر موارد دیابت قندی است.

آرتروپاتی در ۲۵ تا ۵۰ درصد بیماران علامت‌دار ایجاد می‌شود. معمولاً بعد از سن ۵۰ سالگی بروز می‌نماید ولی ممکن است به صورت نخستین تظاهر بیماری یا مدت زیادی بعد از درمان نمایان شود. مفاصل دست بخصوص مفاصل متاکارپوفالانژیال دوم و سوم معمولاً اولین مفاصل هستند که درگیر می‌شوند و این ویژگی بالینی به افتراق کندروکلسینوز ناشی از هموکروماتوز، از نوع ایدیوپاتیک آن کمک می‌نماید (فصل ۳۹۵). همچنین ممکن است پلی‌آرتریت پیشرونده که مچ دستها، لگن، مچ پاها، و زانو‌ها را درگیر می‌نماید به وجود آید. حملات مختصر و حاد سینوویت همراه با رسوب کلسیم پیروفسفات (کندروکلسینوز یا نقرس کاذب) هم اساساً زانو را درگیر می‌نمایند. تظاهرات رادیولوژیک عبارت‌اند از تغییرات کیستی استخوانهای ساب‌کوندرال، از بین رفتن غضروف مفصلی همراه با باریک‌شدگی فضای مفصلی، دمیترالیزاسیون منتشر، تکثیر استخوانی هیپر تروفیک، و کلسیفیکاسیون سینوویوم. آرتروپاتی ایجاد شده علی‌رغم حذف آهن توسط فلبوتومی، مستعد پیشرفت است. گرچه ارتباط این اختلالات با متابولیسم آهن ناشناخته است ولی این واقعیت که تغییرات

1- premature supraventricular beats

2- paroxysmal tachyarrhythmias

فریتین سرم بدون تناسب با ذخایر آهن بدن بالا رود که علت این امر افزایش آزادسازی آن از بافتها می باشد. بنابراین بعد از فروکش کردن آسیب هپاتوسلولار حاد (مثلاً در بیماری کبد الکلی) باید اندازه گیری فریتین سرم مجدداً انجام گیرد. به طور معمول اندازه گیری مجموعه درصد اشباع ترانسفرین و سطح فریتین سرم، یک تست غربالگری قابل اعتماد و ساده برای تشخیص هموکروماتوز (از جمله در فاز پیش سیروزی بیماری) محسوب می گردد. اگر هر یک از این تستها غیرطبیعی باشد باید ارزیابی ژنتیکی از نظر وجود هموکروماتوز انجام شود (شکل ۳-۴۲۸).

نقش بیوپسی کبد در تشخیص و کنترل هموکروماتوز در نتیجه امکان دسترسی گسترده به بررسی های ژنتیکی برای تشخیص جهش C282Y، در حال ارزیابی مجدد است. در اکثر بیماران، عدم پیشرفت به سمت فیبروز شدید را می توان به دقت با استفاده از متغیرهای بالینی و بیوشیمیایی پیش بینی کرد. بنابراین در افراد هموزیگوت C282Y در صورت وجود شرایط زیر، خطر فیبروز شدید رد می شود: (۱) سطح فریتین سرم کمتر از  $1000 \mu\text{g/L}$ ؛ (۲) مقادیر سرمی آلانین آمینوترانسفراز طبیعی؛ (۳) عدم وجود هپاتومگالی؛ و (۴) عدم مصرف بیش از حد الکل. با این وجود باید تأکید نمود که تنها روش قابل اعتماد برای اثبات یا رد وجود سیروز کبدی، که فاکتور مهم تعیین کننده پیش آگهی و خطر ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما می باشد، انجام بیوپسی کبد است. بیوپسی همچنین امکان تخمین هیستوشیمیایی آهن بافتی و اندازه گیری غلظت آهن کبدی را فراهم می آورد. افزایش دانسیته کبد در اثر رسوبات آهن را می توان به وسیله CT یا MRI مشخص کرد. با توجه به بهبود فناوری، دقت MRI تعیین غلظت آهن کبدی بیشتر شده است.

### غربالگری هموکروماتوز

زمانی که تشخیص هموکروماتوز تأیید شد مشاوره و غربالگری سایر اعضای خانواده حایز اهمیت است (فصل ۸۴). افراد بدون علامت و علامت دار خانواده که مبتلا به بیماری باشند معمولاً دارای درصد اشباع ترانسفرین بالا و غلظت فریتین سرمی بالا هستند. این تغییرات حتی پیش از این که ذخایر آهن به طور قابل ملاحظه ای افزایش باید دیده می شوند (شکل ۲-۴۲۸). تمامی بستگان درجه اول بیمار

سایر اعضای خانواده، مصرف الکل، مصرف آهن و مصرف مقادیر بالای اسید آسکوربیک که سبب افزایش جذب آهن می شود، متمرکز گردد (فصل ۹۶۰). باید تستهای مناسب برای رد رسوب آهن به دلیل بیماریهای هماتولوژیک انجام گیرد. وجود بیماری کبد، پانکراس، قلب و مفاصل باید با معاینه فیزیکی، رادیوگرافی، و تستهای استاندارد بررسی عملکرد این اعضا مورد تأیید قرار گیرد.

شدت افزایش ذخایر کل آهن بدن می تواند توسط (۱) اندازه گیری آهن سرم و درصد اشباع ترانسفرین (یا ظرفیت اتصال آهن غیراشباع)؛ (۲) اندازه گیری غلظت فریتین سرم؛ (۳) بیوپسی کبد با اندازه گیری غلظت آهن و محاسبه شاخص آهن کبدی (جدول ۲-۴۲۸)، (۴) MRI کبد تعیین شود. به علاوه، ارزیابی گذشته نگر ذخیره آهن بدن می تواند از طریق فلبوتومی هفتگی و محاسبه میزان آهن خارج شده پیش از تخلیه ذخایر آهن انجام شود (یک میلی لیتر خون مساوی تقریباً ۰/۵ میلی گرم آهن).

هر یک از این روشها دارای مزایا و محدودیتهایی است. سطح آهن سرمی و درصد اشباع ترانسفرین در مراحل اولیه بیماری افزایش می یابند ولی اختصاصیت (specificity) آنها با مقادیر قابل توجه منفی کاذب و مثبت کاذب کاهش می یابد. به عنوان مثال ممکن است غلظت آهن سرمی در بیماران مبتلا به بیماری کبد الکلی بدون وجود افزایش بار آهن بالا رفته باشد، البته در این شرایط معمولاً شاخص آهن کبدی مثل هموکروماتوز افزایش نمی یابد (جدول ۱-۴۲۸). در سایر افراد سالم اگر درصد اشباع ترانسفرین سرم در حالت ناشتا بالاتر از ۴۵ درصد باشد غیرطبیعی تلقی می شود و مطرح کننده حالت هموزیگوت هموکروماتوز است.

غلظت فریتین سرم چه کاهش یافته باشد و چه افزایش، معمولاً شاخص خوبی برای ذخایر آهن بدن می باشد. در واقع افزایشی معادل  $1 \mu\text{g/L}$  در سطح فریتین سرم نمایانگر حدود ۵ mg افزایش در ذخایر بدن است. در اکثر بیماران درمان نشده مبتلا به هموکروماتوز سطح فریتین سرم خیلی بالا می رود (شکل ۲-۴۲۸ و جدول ۱-۴۲۸) و چنانچه سطح فریتین سرم بالای ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر باشد، قوی ترین پیشگویی کننده بروز بیماری در افرادی است که از نظر جهش C282Y هموزیگوت باشند. با این حال در بیمارانی که دچار التهاب و نکروز هپاتوسلولار هستند، ممکن است سطح

جدول ۴۲۸-۲ نمونه مقادیر آهن در افراد طبیعی، بیماران مبتلا به هموکروماتوز، و بیماران مبتلا به بیماری کبد الکلی					
تعریف	طبیعی	هموکروماتوز علامت‌دار	افراد هموزیگوت در مراحل اولیه، هموکروماتوز بدون علامت	افراد هتروزیگوت	بیماری کبد الکلی
آهن پلاسما $\mu\text{mol/L}$ (۵۰-۱۵۰)	۹-۲۷	۳۲-۵۴ (۱۸۰-۳۰۰)	معمولاً افزایش یافته	افزایش یافته یا طبیعی	اغلب افزایش یافته
ظرفیت تام اتصال به آهن $\mu\text{g/dL}$ (۲۵۰-۳۷۰)	۴۵-۶۶	۳۶-۵۴ (۲۰۰-۳۰۰)	۳۶-۵۴ (۲۰۰-۳۰۰)	افزایش یافته یا طبیعی	۴۵-۶۶ (۲۵۰-۳۷۰)
اشباع ترانسفرین، درصد $\mu\text{g/dL}$ (۲۲-۴۵)	۲۲-۴۵	۵۰-۱۰۰	۵۰-۱۰۰	طبیعی یا افزایش یافته	۲۷-۶۰
فرسین سرم، $\mu\text{g/dL}$ (۲۰-۲۵۰)	۲۰-۲۵۰	۱۰۰۰-۶۰۰۰	۲۰۰-۵۰۰	معمولاً $< ۵۰۰$	۱۰-۵۰۰
آهن کبد، وزن خشک $\mu\text{g/g}$ (۳۰۰-۱۴۰۰)	۳۰۰-۱۴۰۰	۶۰۰۰-۱۸۰۰۰	۲۰۰۰-۴۰۰۰	۲۰۰-۳۰۰۰	۳۰۰-۲۰۰۰
شاخص آهن کبدی $< ۱$	$< ۱$	$> ۲$	۱/۵-۲	$< ۲$	$< ۲$

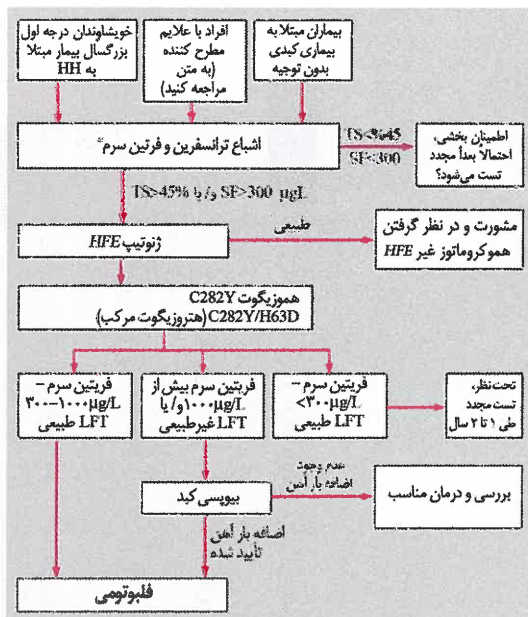
بودن اقتصادی آن هنوز اثبات نشده است.

## درمان هموکروماتوز

درمان هموکروماتوز مشتمل بر حذف آهن اضافی و درمان حمایتی اعضای آسیب دیده است. بهترین روش حذف آهن، انجام فلبوتومی‌های هفتگی یا دو بار در هفته (هر بار ۵۰۰ mL) می‌باشد. گرچه در ابتدا کاهش مختصری در حجم گلبولهای قرمز فشرده تا حد ۳۵ mL/dL ایجاد می‌شود ولی پس از چندین هفته مقدار آن ثابت می‌گردد. درصد اشباع ترانسفرین پلاسما تا زمانی که ذخایر آهن موجود تخلیه شوند بالا باقی می‌ماند. به عکس، غلظت فریتین پلاسما به طور پیش‌رونده‌ای افت می‌کند که بازتاب کاهش تدریجی ذخایر آهن بدن می‌باشد. از آنجا که هر واحد ۵۰۰ میلی‌لیتری خون حاوی ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی‌گرم آهن است و در شرایط بیماری تا ۲۵ گرم آهن یا بیشتر باید از بدن حذف شود، ممکن است همچنان نیاز به فلبوتومی هفتگی به مدت ۱ یا ۲ سال باشد و باید تا زمان رسیدن سطح فریتین سرم به کمتر از ۵۰  $\mu\text{g/L}$ ، ادامه پیدا کند. پس از آن، برای نگه داشتن سطح فریتین بین ۵۰ و ۱۰۰  $\mu\text{g/L}$ ، در فاصله‌های زمانی مناسب فلبوتومی انجام شود. معمولاً انجام یک فلبوتومی هر سه ماه یک بار، کافی است.

داروهای شلاته‌کننده (chelating) نظیر دفروکسامین در صورت تجویز تزریقی، حدود ۱۰ تا ۲۰ میلی‌گرم آهن را به طور روزانه از بدن حذف می‌کنند، که این مقدار بسیار کمتر از مقداری است که توسط فلبوتومی هفتگی حذف می‌گردد. فلبوتومی همچنین در اکثر بیماران ارزان‌تر، راحت‌تر، و کم‌خطرتر است. با این وجود استفاده از داروهای شلاته‌کننده در صورت وجود آنمی یا هیپروترنئمی شدید که امکان انجام فلبوتومی نیست، اندیکاسیون می‌یابد. تزریق زیرجلدی دفروکسامین با استفاده از پمپ قابل حمل، مؤثرترین راه تجویز است.

اخیراً یک داروی شلاته‌کننده خوراکی مؤثر به نام



\* به منظور راحتی، در خوشاوندان درجه یک می‌توان ژنوتیپ و فنوتیپ (تست‌های آهن) را در یک مراجعه انجام داد.

**شکل ۳-۲۲۸** الگوریتم غربالگری هموکروماتوز وابسته به HFE.

HH: هموکروماتوز ارثی، فرد هموزیگوت (+/+ C282Y): LFT: تست عملکرد کبدی؛ SF: غلظت فریتین سرم، TS: اشباع ترانسفرین.

مبتلا به هموکروماتوز باید از نظر وجود جهشهای C282Y و H63D بررسی شوند و مورد مشاوره و توصیه مناسب قرار گیرند (شکل ۳-۲۲۸). در افراد مبتلا، اثبات یا رد وجود سیروز کبدی مهم است و درمان را باید تا حد امکان هرچه زودتر شروع نمود. در مورد بچه‌های فرد مبتلا، تست HFE والد دیگر کمک کننده است، چون اگر نرمال باشد، فرزند صرفاً هتروزیگوت اجباری است و در خطر نیست. در عمل، نیازی به بررسی کودکان پیش از ۱۸ سالگی نیست.

نقش غربالگری جمعیت برای هموکروماتوز مورد بحث و اختلاف نظر است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که غربالگری افراد با استفاده از، اشباع ترانسفرین و سطوح فریتین سرم برای پزشکان مراقبت اولیه بسیار اثربخش است. با این روش‌های غربالگری، می‌توان کمبود آهن را نیز تشخیص داد. غربالگری ژنتیک جمعیت طبیعی، آسان است ولی به صرفه

مرحله پیش‌سیروزی درمان گردد به ندرت کارسینوم هپاتوسلولار ایجاد می‌شود. در واقع امید به زندگی هموزیگوت‌های درمان‌شده قبل از گسترش سیروز در حد طبیعی است.

نمی‌توان بر اهمیت غربالگری خانوادگی و درمان زودرس بیش از حد تأکید نمود. افراد بدون علامت که با بررسی‌های خانوادگی شناسایی شده‌اند در صورتی که ذخایر آهن آنها در حد متوسط تا شدید افزایش یافته باشد باید تحت درمان با فلبوتومی قرار گیرند. ارزیابی ذخایر آهن با فواصل مناسب نیز مهم است. با این شیوه کنترل بیماری می‌توان از بروز بسیاری از تظاهرات بیماری پیشگیری نمود.

### نقش موتاسیون HFE در سایر

#### بیماری‌های کبدی

به نقش موتاسیون HFE و آهن کبدی در چندین بیماری کبدی دیگر، توجه زیادی شده است. چندین مطالعه شیوع بالای موتاسیون HFE را در بیماران PCT نشان داده‌اند. آهن



نقص آنزیمی به ارث رسیده در PCT و تظاهرات بالینی PCT را تشدید می‌کند. وضعیت در استئاتوز غیرالکلی (NASH) کمتر مشخص شده است، اما بعضی مطالعات شیوع افزایش یافته موتاسیون HFE را در بیماران مبتلا به NASH نشان داده‌اند. نقش فلبوتومی در درمان مشخص نیست. در عفونت مزمن HCV، موتاسیون HFE شایع‌تر نیست، اما بعضی بیماران دارای آهن کبدی افزایش یافته هستند. قبل از شروع درمان آنتی‌ویرال در این بیماران، منطقی است که جهت برداشت ذخایر اضافی آهن، فلبوتومی انجام شود، چرا که این روش باعث کاهش سطح آنزیم‌های کبدی می‌شود.

موتاسیون HFE در بیماری کبدی الکلیک افزایش نیافته است. هموکروماتوز در الکلی‌های قهار از بیماری کبدی الکلیک از طریق وجود موتاسیون C282Y قابل افتراق می‌باشد.

در بیماری کبدی مرحله نهایی (ESLD) نیز افزایش بار آهن به اندازه هموکروماتوز می‌باشد. مکانیسم آن مشخص نیست، گرچه شواهد اخیر به نفع ساپرس ترشح هپسیدین

دفراسیروکس<sup>۱</sup> (Exjade) به بازار آمده است، اما همچنان کارآزمایی‌های بالینی را طی می‌کند. این دارو در تالاسمی و اضافه‌بار ثانویه آهن مؤثر است ولی نقش آن در اضافه‌بار اولیه آهن هنوز اثبات نشده است.

مصرف الکل باید شدیداً کاهش یابد یا قطع شود، زیرا خطر سیروز را در هموکروماتوز ارثی، حدود ۱۰ برابر می‌کند. تنظیم رژیم غذایی ضروری نیست، با این حال باید از مصرف ویتامین C و مکمل‌های آهن خودداری شود. درمان نارسایی کبدی، نارسایی قلبی، و دیابت قندی مشابه درمان‌های متداول حالات فوق است. کاهش لیپید و تغییرات ایجاد شده در صفات ثانویه جنسی با تجویز تستوسترون یا درمان با گنادوتروپین نسبتاً بهبود می‌یابد (فصل ۴۱۱). بیماری مرحله انتهایی کبد<sup>۲</sup> (ESLD) ممکن است یکی از اندیکاسیون‌های پیوند کبد باشد؛ اگر پیش از پیوند کبد، آهن اضافی حذف شود، نتایج پیوند بهتر خواهد بود. شواهد موجود نشان می‌دهند که پیوند موفقیت‌آمیز کبد باعث رفع ناهنجاری‌های متابولیک پایه‌ای در هموکروماتوز می‌گردد.

### پیش‌آگهی

علل عمده مرگ عبارت‌اند از نارسایی قلبی، نارسایی هپاتوسلولار یا هیپرتانسیون پورت و کارسینوم هپاتوسلولار. با حذف مقادیر اضافی آهن و حفظ این ذخایر در محدوده نزدیک طبیعی، امید به زندگی افزایش می‌یابد. میزان بقای ۵ ساله بیماران با درمان افزایش می‌یابد و از ۳۳ درصد به ۸۹ درصد می‌رسد. با فلبوتومی مکرر اندازه کبد کاهش می‌یابد، عملکرد کبد بهبود پیدا می‌کند، پیگمانتاسیون پوستی کم می‌شود و ممکن است نارسایی قلبی نیز برگشت یابد. در ۴۰ درصد موارد دیابت بهتر می‌شود ولی برداشت مقادیر اضافی آهن تأثیر اندکی بر هیپوگنادیسم یا آرتروپاتی می‌گذارد. ممکن است فیبروز کبد کاهش یابد ولی سیروز برگشت‌ناپذیر است. کارسینوم هپاتوسلولار به عنوان عارضه دیررس در بیمارانی رخ می‌دهد که در زمان تشخیص دچار سیروز هستند. افزایش واضح بروز آن در بیماران درمان شده احتمالاً به افزایش طول عمر آنها مربوط است. اگر بیماری در

غیرفعال ساز در ژن *ATP7B* گزارش شده‌اند، غربالگری جهش‌ها برای رسیدن به تشخیص، عملی نیست اگرچه احتمال آن در آینده نزدیک وجود دارد. از تحلیل هاپلوتیپ DNA می‌توان برای تعیین ژنوتیپ خواهر و برادرهای فرد بیمار استفاده کرد. یک اختلال نادر چند سیستمی در متابولیسم مس با ویژگی‌های بیماری‌های ویلسون و منکس<sup>۱</sup> گزارش شده است. این بیماری اصطلاحاً سندرم MEDNIK<sup>۲</sup> نامیده می‌شود و به علت جهش‌هایی در ژن *APIS1* به وجود می‌آید. این ژن یک پروتئین آداپتور ضروری جهت ترافیک داخل سلولی پروتئین‌های پمپ مس *ATP7A* (بیماری منکس) و *ATP7B* (بیماری ویلسون) را کدگذاری می‌کند.

### مکانیسم آسیب‌زایی

کمبود پروتئین *ATP7B* باعث اختلال در دفع مس از طریق صفرا می‌شود، در نتیجه تعادل مس به سمت مثبت منحرف شده و مس در کبد تجمع می‌یابد و سمیت مس ناشی از آسیب اکسیدان ایجاد می‌شود. مس اضافه در کبد ابتدا به متالوتیونین<sup>۳</sup> متصل می‌شود، اما این ظرفیت ذخیره‌ای پر شده و آسیب کبدی بسیار زود و از ۳ سالگی آغاز می‌گردد. به دلیل نقص در اتصال مس به آپوسرولوپلاسمین، کاتابولیسم این پروتئین زیاد شده و سطح خونی سرولوپلاسمین کاهش می‌یابد. سطح مس سرم معمولاً پایین‌تر از حد طبیعی است زیرا سرولوپلاسمین خون که در حالت عادی بیش از ۹۰٪ مس سرم را حمل می‌کند، پایین است. با پیشرفت بیماری، مس سرمی غیرمتصل به سرولوپلاسمین (مس آزاد) زیاد می‌شود و در نتیجه مس در سایر اعضای بدن نظیر مغز رسوب کرده و منجر به مشکلات نورولوژیک و روانشناختی می‌گردد.

### تظاهرات بالینی

**کبدی** بیماری ویلسون ممکن است به صورت هپاتیت، سیروز، یا عدم جبران کبدی، نوعاً در سالهای میانی تا پایانی نوجوانی در ممالک غربی خود را نشان دهد، هرچند سن بروز علایم کاملاً متغیر است و ممکن است تا دهه پنجم عمر نیز

کبدی توسط الکل می‌باشد. همولیز نیز نقشی ایفا می‌کند. موتاسیون‌های *HFE* ناشایع هستند.

مطالعه بزرگی که اخیراً انجام شده، نشان داده، افراد هموزیگوت برای C282Y در خطر افزایش یافته سرطان پستان و کولورکتال هستند.

### ملاحظات جهانی



جهش *HFE* از مناطق شمالی اروپا (Celtic یا Nordic) منشأ می‌گیرد و میزان حامل هتروزیگوت در حد ۱ در ۱۰ (۱ در ۸ در ایرلند) دارد. بنابراین، هموکروماتوز مرتبط با *HFE* در جمعیت‌های نرمال غیراروپایی مانند آسیا کاملاً نادر است. اگرچه، هموکروماتوز غیرمرتبط با *HFE* ناشی از جهش در سایر ژن‌های دخیل در متابولیسم آهن (شکل ۱-۴۲۸) در سراسر جهان وجود دارد و وقتی با اضافه بار آهن مواجه می‌شویم باید آن را در نظر داشته باشیم.

## بیماری ویلسون

۴۲۹

George J. Brewer

بیماری ویلسون یک اختلال اتوزومی مغلوب است که در اثر جهش‌های ژن *ATP7B* ایجاد می‌شود، این ژن مربوط به آنزیم *ATPase* است که یک ناقل غشایی مس می‌باشد. تظاهرات بالینی، ناشی از سمیت مس بوده و عمدتاً به دلیل درگیری کبد و مغز می‌باشند. از آنجا که بیماری به طور مؤثری قابل درمان است، تشخیص زودرس آن اهمیت زیادی دارد. فراوانی بیماری ویلسون در اکثر گروه‌های جمعیتی، حدود ۱ در ۳۰,۰۰۰ تا ۴۰,۰۰۰ است و فراوانی افراد حامل جهش‌های *ATP7B* حدود ۱٪ است. براساس این فراوانی ژنی، خطر بیماری ویلسون در خواهرها و برادرهای یک فرد با بیماری تشخیص داده شده، یک به چهار و در کودکان فرد بیمار حدود ۱ به ۲۰۰ است. از آنجا که تعداد زیادی جهشهای

1- Menkes

2- Mental retardation, enteropathy, deafness, neuropathy, ichthyosis, keratoderma

3- metallothionein

**سایر تظاهرات** برخی بیماران مؤنث، سقطهای مکرر داشته و اکثر آنها پیش از تشخیص، آمنوره دارند. کله‌لیتیاز و نفرولیتیاز در این بیماران شایعتر است. برخی بیماران، استئوآرتریت (به ویژه در زانو) دارند. هماچوری میکروسکوپی شایع است، و دفع ادراری فسفات، اسیدهای آمینه، گلوکز یا اورات ممکن است افزایش یافته باشند؛ اما سندرم فانکونی تمام‌عیار نادر است. کاتاراکت گل آفتابگردان و حلقه‌های کیزر - فلچر<sup>۳</sup> (رسوب مس در لبه خارجی قرینه) ممکن است دیده شوند. ناهنجاریهای الکتروکاردیوگرافیک و سایر اختلالات قلبی گزارش شده اما شایع نیستند.

### تشخیص

تستهای تشخیصی بیماری ویلسون در جدول ۱-۴۲۹ آمده‌اند. سطوح سرولوپلاسمین سرم را نباید برای تشخیص قطعی بیماری به کار برد زیرا سطح آن در ۱۰ درصد از بیماران طبیعی بوده و از سوی دیگر در ۲۰٪ افراد حامل پایین هستند. تشخیص قطعی حلقه‌های کیزر - فلچر (شکل ۱-۴۲۹) فقط توسط چشم‌پزشک و با استفاده از لامپ شکافدار امکانپذیر است. این حلقه‌ها در بیش از ۹۹٪ بیماران مبتلا به شکلهای نورولوژیک/ روانپزشکی بیماری وجود داشته و به ندرت در غیاب بیماری ویلسون مشاهده می‌شوند. حلقه‌های کیزر - فلچر فقط در حدوداً ۳۰ تا ۵۰ درصد از بیمارانی که در مرحله کبدی یا پیش از بروز علائم بالینی هستند، دیده می‌شوند؛ بنابراین ندیدن حلقه‌ها، تشخیص را رد نمی‌کند.

مس ادرار، یک ابزار تشخیصی مهم است ولی ادرار باید برای جلوگیری از آلودگی، با دقت جمع‌آوری شود. در بیماران علامت‌دار، همواره دفع مس ادراری بیش از  $1.6 \mu\text{mol}$  ( $100 \mu\text{g}$ ) در ۲۴ ساعت است. این مقدار در هتروزوگوتها کمتر از  $1.3 \mu\text{mol}$  ( $80 \mu\text{g}$ ) در ۲۴ ساعت می‌باشد. در حدود نیمی از بیمارانی که در مرحله پیش‌بالینی بوده و در نهایت تشخیص بیماری آنها محرز خواهد شد، افزایش میزان ادرار، قابل تشخیص است؛ ولی در نیمی دیگر، میزان متوسطی از دفع مس در ادرار را دارند که معمولاً در حد  $1.6-0.9 \mu\text{mol}$  ( $100-60 \mu\text{g}$ ) در ۲۴ ساعت است. از آنجا که هتروزوگوتها ممکن است مقادیری تا حد  $1.3 \mu\text{mol}$

به تعویق بیفتد. حمله هپاتیت ممکن است رخ دهد، سطح آنزیمهای آمینوترانسفراز سرم ممکن است بالا بروند، زردی ممکن است وجود داشته یا نداشته باشد، و سپس خودبخود بیماری پسرفت می‌کند. هپاتیت اغلب رخ می‌دهد و اکثر بیماران سرانجام دچار سیروز می‌شوند. عدم جبران کبدی، با افزایش بیلی‌روبین سرم، کاهش آلبومین و عوامل انعقادی در سرم، آسیت، ادم محیطی، و انسفالوپاتی کبدی همراه است. در نارسایی شدید کبدی، ممکن است آنمی همولیتیک رخ دهد، زیرا ثانویه به نکروز سلولهای کبد، مقادیر زیادی مس در جریان خون آزاد می‌شوند. ارتباط همولیز و بیماری کبدی، احتمال تشخیص بیماری ویلسون را بالا می‌برد.

**نورولوژیک** تظاهرات نورولوژیک بیماری ویلسون نوعاً در اوایل ۲۰ سالگی بروز می‌کند، هرچند سن بروز علائم ممکن است تا دهه ششم زندگی طول بکشد. CT و MRI اسکن، آسیب به عقده‌های پایه‌ای و گاه پونز، بصل‌النخاع، تالاموس، مخچه، و نواحی زیرقشری را نشان می‌دهند. سه مشکل اصلی حرکتی عبارت‌اند از: دیس‌تونی، ناهماهنگی عضلانی<sup>۱</sup> و ترمور (لرزش). دیس‌آرتری و دیس‌فاژی (دشواری بلع) شایع‌اند. در برخی بیماران، تابلوی بالینی شبیه بیماری پارکینسون است. دیس‌تونی ممکن است هر قسمت از بدن را درگیر کند و سرانجام منجر به وضعیت‌گیری‌های عجیب و غریب اندامها، گردن، و تنه شود. اختلالات اتونوم ممکن است شامل هیپوتانسیون ارتوستاتیک و اختلالات تعریق و نیز اختلال عملکرد روده، مثانه، و جنسی باشد. نقصان حافظه، سردردهای شبه‌میگرنی، و تشنج ممکن است روی دهند. بیماران، مشکلاتی در تمرکز روی تکالیف دارند اما معمولاً مشکل بارز شناختی ندارند. نابسامانی‌های حسی و ضعف عضلانی در زمره ویژگی‌های بیماری نیستند.

**روانپزشکی** تاریخچه مشکلات رفتاری که شروع آن پنج سال پیش از تشخیص است، در نیمی از بیماران مبتلا به بیماری عصبی دیده می‌شود. ویژگی‌های بالینی متنوع‌اند و ممکن است شامل فقدان کنترل هیجانی (قشقرق<sup>۲</sup>، حملات گریه)، افسردگی، پرتحرکی، یا فقدان خودبازداری جنسی باشد.

جدول ۱-۴۲۹ تستهای تشخیصی مفید برای بیماری ویلسون

تست	مفید بودن	مقدار طبیعی	حامل‌های هتروزیگوت	بیماری ویلسون
سرولو پلاسمین سرم	+	۱۸۰-۳۵۰ mg/L (۱۸-۳۵ mg/dL)	پایین در ۲۰٪ موارد	پایین در ۹۰٪ موارد
حلقه‌های کایزر-فلچر	++	ندارد	ندارند	در ۹۹٪ بیمارانی که علائم عصبی یا روانی دارند مثبت است در ۳۰-۵۰ درصد افرادی که علائم کبدی داشته یا در مرحله پیش‌بالینی هستند مثبت است.
مس ادرار ۲۴ ساعته	+++	۰٫۳-۰٫۸ μmol/g (۲۰-۵۰ μg)	طبیعی تا ۱٫۳ μmol (۸۰ μg)	۱٫۶ μmol > (۱۰۰ μg) > در بیمارانی علامت‌دار ۰٫۹ μmol تا ۱/۶ > (۶۰ μg تا ۱۰۰) > در بیمارانی بدون علامت
مس کبد	++++	۰٫۳-۰٫۸ μmol/g (۲۰-۵۰ μg/g) از بافت	طبیعی تا ۲ μmol (۱۲۵ μg)	۳٫۱ μmol > (۲۰۰ μg) > (بیماری انسدادی کبد می‌تواند باعث نتایج مثبت کاذب شود).
آنالیزها پلوتیپ	++++ (فقط برای خواهرها و برادرها)	صفر	یک مورد منطبق	دو مورد منطبق

طیف کاربرد: + تا حدی مفید؛ ++++: بسیار مفید

(۸۰ μg) در ۲۴ ساعت داشته باشند، بیمارانی که در این حد دفع مس دارند باید تحت بیوپسی کبدی قرار گیرند تا تشخیص بیماری آنها مسجل شود.  
استاندارد طلایی برای تشخیص بیماری، همچنان بیوپسی کبد همراه با سنجش مقدار مس است. در بیمارانی مبتلا، مقدار مس بیش از ۳٫۱ μmol/g (۲۰۰ μg/g) > [وزن خشک] کبد است. رنگ آمیزی مس قابل اعتماد نیست. نتایج مثبت کاذب ممکن است در بیماریهای انسدادی طول کشیده کبدی دیده شوند، که می‌توانند مس کبد و ادرار را بالا برده و به ندرت باعث ایجاد حلقه‌های کایزر-فلچر شوند.

## درمان بیماری ویلسون

درمانهای ضد مس توصیه شده در جدول ۲-۴۲۹ آمده‌اند. پنی سیلامین قبلاً درمان اصلی ضد مس تلقی می‌شد اما امروزه نقش فرعی بازی می‌کند زیرا سمیت

بالایی داشته و اگر به عنوان درمان نخست استفاده شود غالباً بیماری نورولوژیک موجود را بدتر می‌کند. اگر پنی سیلامین قرار است به بیمار تجویز شود باید همیشه با ۲۵ mg پیریدوکسین در روز همراه گردد. Trientine یک داروی شلاته کننده (chelator) کم عارضه‌تر است و در مواردی که تجویز شلاتور اندیکاسیون دارد، تقریباً جایگزین پنی سیلامین شده است.

درمان انتخابی برای بیمارانی که هپاتیت یا سیروز داشته و شواهد عدم جبران کبدی، یا علائم نورولوژیک / روانپزشکی بیماری ویلسون را ندارند، تجویز روی (zinc) است، هرچند برخی درمان با Trientine را برای این گروه توصیه می‌کنند. روی، اثر اثبات شده‌ای روی بیماری ویلسون داشته و اساساً بدون عارضه است. روی باعث منفی شدن تعادل مس شده و با ممانعت از جذب روده‌ای مس و القای تولید متالوتیونین در کبد باعث محبوس شدن مس‌های سمی اضافی می‌شود. در مرحله پیش‌بالینی، تمامی بیمارانی

جدول ۲-۴۲۹ درمانهای ضدمس توصیه شده برای بیماری ویلسون		
وضعیت بیماری	انتخاب اول	انتخاب دوم
عمدتاً بیماری کبدی		
هیپاتیت یا سیروز بدون عدم جبران	روی <sup>۱</sup>	ترینتین
عدم جبران کبدی		
خفیف	ترینتین <sup>۲</sup> و روی	پنی سیلامین <sup>۲</sup> و روی
متوسط	ترینتین و روی	پیوند کبد
شدید	پیوند کبد	ترینتین و روی
عمدتاً نورولوژیک / روانپزشکی	تتراتیومولیدات <sup>۳</sup> و روی	روی
نگهدارنده	روی	ترینتین
بیش‌بالبینی	روی	ترینتین
اطفال	روی	ترینتین
حاملیگی	روی	ترینتین

(۱) زینک استات به نام Galzin عرضه می‌شود. دوز توصیه شده بزرگسالان برای تمام اندیکاسیونهای فوق، ۵۰mg روی المنتال سه بار در روز است، هر دوز باید با غذا و نوشابه‌ها (هجز آب) حداقل یک ساعت فاصله داشته باشد، همچنین باید با مصرف ترینتین یا پنی سیلامین یک ساعت فاصله داشته باشد.

(۲) ترینتین با نام تجاری Syprine و پنی سیلامین با نام Cuprimine عرضه می‌شوند. دوز توصیه شده هر دو برای بزرگسالان، ۵۰۰mg دو بار در روز است، هر دوز باید حداقل نیم ساعت قبل یا ۲ ساعت بعد از غذا باشد. و حداقل ۱ ساعت از مصرف روی فاصله داشته باشد.

(۳) تتراتیومولیدات، در کارآزمایی‌های بالینی تحت مطالعه می‌باشد.

است. بیمارانی که نمرات کمتر از ۷ دارند معمولاً با درمان طبی معالجه می‌شوند. بیمارانی که نمرات بیشتر از ۹ دارند باید بلافاصله تحت پیوند کبدی قرار گیرند و کسانی که نمرات بین ۷ و ۹ دارند باید براساس قضاوت بالینی پزشک تحت پیوند یا درمان طبی قرار گیرند. ترکیب ترینتین و روی برای درمان بیمارانی که نمرات 'Nazer' آنها در حد ۹ است استفاده می‌شود، اما این بیماران باید به دقت از نظر نشانه‌های اضمحلال کبدی که پیوند کبد را ضروری می‌سازند، پیگیری شوند.

شروع درمان بیماری که دچار عدم جبران (نارسایی) کبدی شده است، با یک داروی شلاتور (ترینتین ارجح است) به اضافه روی می‌باشد (جدول ۲-۴۲۹). اما روی را نباید همزمان با ترینتین خورد، زیرا ممکن است جذب ترینتین شده و یک ترکیب بی‌اثر را بسازد؛ این دو دارو را حداقل باید با یک ساعت فاصله زمانی مصرف نمود.

برای درمان اولیه عوارض عصبی، تتراتیومولیدات<sup>۲</sup> در حال تبدیل شدن به داروی انتخابی است، زیرا به



**شکل ۱-۴۲۹ حلقه کیزر - فلچر.** اگرچه در این بیمار حلقه قهوه‌ای در اطراف قرنیه کاملاً با چشم غیرمسلح دیده می‌شود ولی جهت تأیید آن باید با لامپ شکافدار معاینه شود.

باید درمان پروفیلاکسی دریافت کنند زیرا نفوذ بیماری نزدیک به ۱۰۰٪ است.

گام نخست در ارزیابی بیماری که با عدم جبران کبدی مراجعه می‌کند، اثبات شدت بیماری است که با استفاده از شاخص پیش‌آگهی Nazer<sup>۱</sup> (جدول ۳-۴۲۹) قابل تخمین

جدول ۳-۴۲۹ شاخص پیش آگهی "NAZER"

تست آزمایشگاهی	مقدار طبیعی	نمره			
		۰	۱	۲	۳
بیلی روبین سرم ۱	۰.۲-۱.۲ mg/dL	< ۵.۸	۵.۸-۸.۸	۸.۸-۱۱.۷	۱۱.۷-۱۷.۵
آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) سرم	۱۰-۳۵ IU/L	< ۱۰۰	۱۰۰-۱۵۰	۱۵۱-۲۰۰	۲۰۱-۳۰۰
طولانی شدن زمان پروتومین (ثانیه)	—	< ۴	۴-۸	۹-۱۲	۱۳-۲۰

(۱) اگر همولیز وجود داشته باشد، بیلی روبین سرم را نمی توان به عنوان معیاری برای عملکرد کبد تا زمان فروکش همولیز استفاده کرد.

اثرات ضد مس تریتین و پنی سیلین را با مس آزاد سرمی در ۲۴ ساعت باید پایش کرد. تفسیر تغییرات مس ادرار دشوارتر است زیرا می تواند ناشی از اثر دارو و نیز ذخیره سازی مس در بدن باشد. مس آزاد سرم با تفريق مس سرولوپلاسمین از مس تام سرم محاسبه می شود. هر  $10 \text{ mg/L}$  ( $1 \text{ mg/dL}$ ) سرولوپلاسمین، معادل  $0.5 \mu\text{mol/L}$  ( $3 \mu\text{g/dL}$ ) مس سرم است. مقدار مس آزاد طبیعی  $1.6-2.4 \mu\text{mol/L}$  است.  $10-15 \mu\text{g/dL}$  است و اغلب در بیماری ویلسون درمان نشده به حد  $7.9 \mu\text{mol/L}$  ( $50 \mu\text{g/dL}$ ) می رسد. با درمان، مس آزاد باید به کمتر از  $3.9 \mu\text{mol/L}$  ( $25 \mu\text{g/dL}$ ) برسد.

درمان با روی مستلزم پایش روتین خون یا ادرار از نظر سمیت نمی باشد. تنها عارضه جانبی مهم آن، سوزش معده یا تهوع در تقریباً ۱۰٪ بیماران است، که معمولاً با اولین دوز صبحگاهی پیش می آید. برای جلوگیری از آن می توان اولین دوز را یک ساعت بعد از صبحانه یا با مقدار کمی پروتئین مصرف نمود. از آنجا که روی، عمدتاً روی مس مدفوع اثر می گذارد، مس ادرار ۲۴ ساعته را می توان برای بررسی ذخایر بدن استفاده نمود. مقدار معمول در بیماران علامت دار درمان نشده، بیش از  $3.1 \mu\text{mol}$  ( $200 \mu\text{g}$ ) در ۲۴ ساعت است. این مقدار باید در ۱ تا ۲ سال اول درمان به کمتر از  $2 \mu\text{mol}$  ( $125 \mu\text{g}$ ) در ۲۴ ساعت برسد. مقدار طبیعی [ $20-50 \mu\text{g}$ ] ( $0.3-0.8 \mu\text{mol}$ ) به ندرت در دهه اول درمان قابل حصول است و در صورت مشاهده آن باید نگران درمان بیش از حد (کمبود مس) بود، که اولین علامت آن، کم خونی و/یا لکوپنی است.

سرعت مس آزاد را کنترل کرده و عملکرد عصبی را حفظ می کند و سمیت اندکی دارد. نباید از پنی سیلین و تریتین استفاده شود زیرا هر دوی آنها به احتمال زیاد وضعیت نورولوژیک را بدتر می کنند. تا زمانی که تترائومولیدات در دسترس همگان قرار گیرد، استفاده از روی توصیه می شود. اگرچه روی نسبتاً آهسته اثر است، اما به خودی خود وضعیت نورولوژیک را بدتر نمی کند. هرچند پیوند کبد ممکن است علایم نورولوژیک را بهبود بخشد اما مکانیسم عمل آن، فقط برداشت مس است که این کار با داروهای ضدمس بسیار ارزان تر و بی خطرتر است. بیماران حامله باید در سراسر دوران بارداری تحت درمان با روی یا تریتین قرار گیرند ولی کنترل دقیق مس لازم نیست زیرا کمبود مس می تواند تراتوژن باشد.

درمان ضدمس باید تا پایان عمر ادامه یابد. معمولاً حدود یک سال پس از درمان، عملکرد کبد بازمی گردد، هرچند درجانی از آسیب کبدی باقی می ماند. علایم نورولوژیک و روان پزشکی معمولاً بین ۶ تا ۲۴ ماه پس از درمان بهبود می یابند.

### مانیتور کردن درمان ضد مس

وقتی مصرف تریتین یا پنی سیلین برای نخستین بار شروع می شود، حتماً باید اثرات سمی دارو بخصوص سرکوب مغز استخوان و پروتئین اوری پایش شود. شمارش کامل خونی، تستهای بیوشیمیایی استاندارد، و آزمایش کامل ادرار را باید هفته ای یک بار برای ماه اول، سپس ۲ هفته یک بار در ۲ یا ۳ ماه بعد، و بعد ماهی یک بار تا ۳-۴ ماه انجام داد، و بعد از آن باید هر ۴ تا ۶ ماه یک بار انجام گیرند.

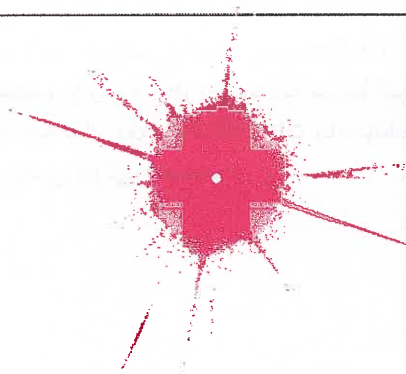
## ملاحظات جهانی



سن پیدایش بیماری بالینی، ممکن است در هند و کشورهای خاور دور بسیار پایین تر باشد و در این مناطق بیماری اغلب در کودکان ۵ یا ۶ ساله ظاهر می شود. بروز بیماری ممکن است به دلیل "اثر کاشف"<sup>۱</sup> در جمعیت های خاصی بیشتر باشد. برای مثال، در

ساردینیا، بروز ممکن است یک در ۳۰۰۰ باشد. در کشورهای که پنی سیل آمین، ترینتین و استات روی (Galzin) در دسترس نیستند و یا بیماران قادر به پرداخت هزینه آنها نمی باشند، نمک های روی مانند گلوکونات یا سولفات گزینه های درمانی جایگزین هستند.

## نمایه



- آنمی سیدروبلاستیک، ۳۱۳  
آهن، ۳۱۲  
آپیستورکیس فلینئوس، ۲۷۴  
آپیستورکیس ویورینی، ۴۹  
آپیستورکیس ویورینی، ۲۷۴  
اتانرسیت، ۲۱۹  
اتیودول، ۴۴، ۳۶  
اجسام مالوری، ۲۰۴  
اختلاف آلبومین سرم نسبت به آسیت، ۲۳۱  
اریترومایسین، ۱۴۹  
اریترومایسین استولات، ۱۹  
اریترومایسین استولات، ۱۴۰  
اسپلنومگالی، ۶۶  
اسپرونولاکتون، ۲۳۱  
استثا توز، ۱۵۱  
استثا توهپاتیت، ۲۰۴  
استاتین، ۱۵۱  
استافیلوکوک اورئوس، ۲۳۲  
استامینوفن، ۸۸، ۱۴۲، ۱۴۶، ۲۱۹  
استرادیول بنزوات، ۸۸  
استرپتوکوک، ۲۶۴، ۲۶۵  
استرپتوکوکوس، ۲۶۸  
استریتومیسس تسوکوبینسیس، ۲۴۳  
استیل کولین، ۲۸۶  
اسفروسیتوز ارثی، ۸۸  
اسهال ناشی از نمک‌های صفراوی، ۲۷۰
- آمانیتا فالوئید، ۱۳۹  
آمانیتا فالوئیدس، ۱۸  
آمانیتا ورنه، ۱۸  
آمی سیلین، ۱۹، ۲۶۸  
آمیم کیسه صفرا، ۲۶۶  
آموکسی سیلین، ۱۴۰  
آمونیاک، ۷۵  
آمیلاز، ۲۸۱، ۲۸۷، ۳۱۰  
آمیودارون، ۱۴۹  
آنتروکیناز، ۲۸۷  
آنتی‌بادی سیتوپلاسمی ضد نوتروفیل  
دوره‌سته‌ای، ۲۲۳  
آنتی‌بادی ضد سیتوپلاسم محیطی  
نوتروفیل، ۶۹  
آنتی‌بادی ضد میتوکندری، ۶۸  
آنتی‌بادی‌های ضد هسته‌ای، ۱۹۷  
آنتی‌ترومبین، ۳، ۲۲۷  
آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B، ۹۵  
آنتی‌ژن مرکزی هپاتیت B، ۹۸  
آنتی‌ژن e هپاتیت B، ۹۸  
آنتی-HBc، ۱۲۴، ۱۳۶  
آنتی-HBs، ۱۰۰  
آنتی-HCV، ۱۲۵  
آنتی-HIV، ۱۳۶  
آندوپیتیداز، ۲۸۷  
آنزیم‌های آمیلولیتیک، ۲۸۷  
آنزیم‌های لیپولیتیک، ۲۸۷  
آنزیم غنکبوتی، ۶۶
- آترزی و هیپوبلازی مجاری  
صفراوی، ۲۷۱  
آدفوویر، ۲۲۰  
آدفویر دیپی وکسیل، ۱۶۳، ۱۶۴  
آدفویر، ۱۷۰  
آدفویر دیپی وکسیل، ۱۵۹  
آدنوم، ۵۱  
آدنومیوماتوز، ۲۷۰  
آرتروپاتی، ۳۱۵  
آزاتیوپرین، ۲۰۱، ۲۲۰، ۲۴۴  
آزمون سکریتین، ۲۸۵  
آزمون نواری ادرار، ۱۲  
آزمون‌های کبدی، ۷۳  
آسپارات آمینو ترانسفراز، ۷۵، ۱۵۸  
آسپارتیک اسید، ۳۱۱  
آسپرژیلوس، ۲۴۷  
آسپیرین، ۱۴۲  
آسترکیسیس، ۶۶  
آسکاریس لومبریکوئیدس، ۲۷۴  
آسیت، ۲۳۰  
تشخیص، ۲۳۰  
مکانیسم آسیب‌زایی، ۲۳۰  
ویژگی‌های بالینی، ۲۳۰  
آسیت مقاوم، ۲۳۱، ۲۳۲  
آفلاتوکسین B1، ۳۱  
آکرودرماتیت پاپولر کودکی، ۱۲۸  
آلانین آمینو ترانسفراز، ۷۵، ۱۵۸  
آلبومین، ۷۷، ۲۳۳  
آلکالن فسفاتاز، ۱۷، ۷۶، ۹۲، ۲۲۳

- اسید اروسودزوکسی کولیک، ۲۲۱  
اسید مرکاپتوریک، ۱۴۵  
اسید نیکو تینیک، ۸۸  
اسیدهای صفراوی، ۲۵۴  
اشریشیا کولی، ۲۶۸، ۲۶۴، ۲۳۲  
افزایش فشار خون باب  
تشخیص، ۲۲۷  
خصوصیات بالینی، ۲۲۷  
اکثر ثو تاید، ۲۲۸  
۲- اکساید دهیدروژناز، ۲۲۱  
اُکساسیلین، ۱۴۰  
اِکینوکوکوس، ۲۷۴  
اکزالیپلاتین، ۵۱  
اگزوپیتیداز، ۲۸۷  
۲- اگزوگلو ترات، ۲۲۱  
الاستاز، ۲۸۷  
الکل، ۳۰، ۱۴۵  
الکل دهیدروژناز، ۲۰۴، ۲۱۶  
امبوسفرها، ۴۴  
انتشار غیر فعال، ۲۵۵  
انتقال فعال، ۲۵۵  
انتکاویر، ۱۵۹، ۱۶۶، ۱۷۰، ۲۲۰، ۲۵۱  
انسفالوپاتی باب - سیستمیک، ۳۳۳  
انسفالوپاتی بیلی روبین، ۸۶  
انسفالوپاتی کبدی، ۲۲۶، ۲۳۳  
انکفالین، ۲۸۶  
اورسودزوکسی کولیک اسید، ۱۵۲  
اوروبیلینوژن، ۱۱  
اوروتیک اسید اوری، ۳۲  
اوستونینی، ۲۲۳  
اوستوپوروز، ۲۲۳  
اولتراسونوگرافی، ۲۸۲  
اولتراسونوگرافی آندوسکوپی، ۲۸۳  
اولتراسونوگرافی کبدی - صفراوی، ۲۷۵
- ایرینو تکان، ۸۸  
ایزوسپورا، ۲۷۷  
ایزونیازید، ۱۴۲، ۱۴۵، ۱۴۷  
ایلئوس ناشی از سنگ کیسه صفرا، ۲۶۷  
ایمونوگلوبولین هیپاتیت B، ۲۳۸  
ایمی پرامین، ۱۹  
ایمی پنم، ۲۶۸  
اینترفرون، ۱۶۳، ۱۷۰  
اینترفرون آلفا، ۱۲۹، ۱۵۹، ۲۲۰  
اینترفرون pegylated، ۱۵۹، ۱۶۴  
اینترفرون pegylated، ۱۸۲  
اینترکولین - ۱، ۷۷  
ایندوسیانین، ۹۱  
ایندیناویر، ۸۸  
اینفلکسی ماب، ۲۱۹  
بتابلوکرها، ۲۲۸  
برادی کینین، ۲۹۰  
برش نگاری رایانه ای، ۲۷۵  
برم سولفالتین، ۹۱  
بروسلا، ۱۲۸  
بزرگی طحال، ۲۲۹  
بستن واریس با اندوسکوپی، ۲۲۸  
بوسولفان، ۱۴۱  
بیلی پروتئین، ۱۲  
بیلی روبین، ۱۰، ۱۱، ۱۴، ۷۴، ۸۱، ۸۲  
۸۴، ۹۲  
بیلی روبین  
بیلیروبین، ۱۲۰، ۱۵۸  
بیلی روبین - UDP - گلوکوروئوزیل  
ترانسفراز، ۱۵  
بیلی روبین - UDP - گلوکوروئوزیل  
ترانسفراز، ۸۱  
بیلی روبین ادرار، ۷۵
- بیلی روبین اوریدین - دی فسفات  
گلوکوروئوزیل ترانسفراز، ۱۱  
بیلی روبین غیر کنژوگه، ۱۲  
بیلی روبین کنژوگه، ۸۲  
بیلیروبین کنژوگه، ۲۵۹  
بیماری الکلی کبد  
آسیب زایی، ۲۰۳  
آسیب شناسی، ۲۰۴  
الگوریتم درمان، ۲۰۶  
پیش آگهی، ۲۰۵  
تشخیص آزمایشگاهی، ۲۰۵  
سبب شناسی، ۲۰۳  
عوامل خطر ساز، ۲۰۳  
ویژگی های بالینی، ۲۰۴  
بیماری کارولی، ۲۳۷، ۲۷۱  
بیماری کبدی، ۶۷، ۷۰  
بیماری کریگلر - نجار نوع I، ۲۳۷  
تست های تشخیصی، ۳۲۲  
تشخیص، ۳۲۱  
تظاهرات بالینی، ۳۲۰  
درمان، ۳۲۳  
مکانیسم آسیب زایی، ۳۲۰  
بیماری های سلول کبدی، ۱۷  
بیماری های سلول کبدی، ۶۱  
بیماری های کبدی، ۶۲  
بیماری های کلاستاتیک، ۱۸  
بیماری های کلاستازی، ۶۱  
بیوپسی کبد، ۶۹، ۷۱  
بیوپسی کبد از راه پوست، ۷۸  
پارازیتسم کبدی - صفراوی، ۲۷۴  
پانکراتیت، ۲۷۳  
پانکراتیت حاد غیر الکلی، ۲۷۳  
پانکراستاتین، ۲۸۶  
پانکراتیت ارثی، ۳۰۸

- پانکراتیت حاد، ۲۸۰، ۲۸۸  
 آسیب‌زایی، ۲۸۸  
 تشخیص، ۲۹۲  
 داده‌های آزمایشگاهی، ۲۹۱  
 سبب‌شناسی، ۲۸۸  
 پانکراتیت خودایمن، ۳۰۳، ۳۰۴  
 پانکراتیت مزمن، ۲۸۰، ۳۰۱  
 پاتوفیزیولوژی، ۳۰۱  
 خصوصیات بالینی، ۳۰۴  
 عوارض، ۳۰۶  
 ملاحظات سبب‌شناسی، ۳۰۲  
 پانکراتیت مزمن ایدیوپاتیک، ۳۰۲  
 پیتید مرتبط با ژن کالسیتونین، ۲۸۶  
 پیتید ۲۷۷، ۲۸۶  
 پراواستاتین، ۱۵۱  
 پردنیزولون، ۲۰۱  
 پردنیزون، ۲۰۱، ۲۰۶، ۲۴۴  
 پرسشنامه CAGE، ۶۵  
 پرکاری طحال، ۲۲۹  
 پرگنندیول، ۸۴  
 پروالاستاز، ۲۸۹  
 پروپیل تیواوراسیل، ۲۱۹  
 پروتئین دفع‌کننده نمک صفراوی، ۹۳  
 پروتئین مرتبط با مقاومت به چند دارو-۲، ۸۱  
 پروتئین C، ۲۲۷  
 پروتئین S، ۲۲۷  
 پروکلرپرازین، ۱۹  
 پروتئینیت باکتریایی خودبه‌خودی، ۲۳۲  
 پزشکی غیرمتعارف و مکمل، ۱۵۲  
 پلی‌پیتید پانکراسی، ۲۸۶  
 ۴- پنتنتونیک اسید، ۱۴۸  
 پنتوکسی‌فیلین، ۲۱۸  
 پنوموسیستیس، ۱۲۸، ۲۴۷  
 پنومونی پنوموسیستیس کارینی، ۱۵۱  
 پنی‌سیلامین، ۲۱۹، ۳۲۲، ۳۲۴  
 پنی‌سیلین، ۱۹
- پورفیری پوستی تأخیری، ۱۲۶، ۲۰۴  
 پورفیری تأخیری جلدی، ۳۱۲  
 پورفیری جلدی تأخیری، ۳۲  
 پورفیرین، ۱۰  
 پورفیرم سدیمی، ۴۹  
 پولپ‌های کلسترولی، ۲۷۰  
 پیراسیلین، ۲۶۸  
 پیرووات دهیدروژناز، ۲۲۱  
 پیرولیزیدین، ۲۲۵  
 پیوند ار تو توپیک، ۲۳۶  
 پیوند کبد، ۴۱  
 اندیکاسیون، ۲۳۶، ۲۳۷  
 پس از عمل، ۲۴۳، ۲۴۵  
 در بزرگسالان، ۲۳۷  
 در کودکان، ۲۳۷  
 روش جراحی، ۲۴۲  
 عوارض غیرکبدی، ۲۴۶  
 عوارض کبدی، ۲۴۷، ۲۴۸  
 فرجام، ۲۴۹  
 کیفیت زندگی، ۲۵۳  
 ملاحظات فنی، ۲۳۹  
 موارد ممنوعیت، ۲۳۸، ۲۳۹  
 وازنش، ۲۴۸  
 تائورین، ۱۵۲  
 تاکرولیموس، ۲۰۲، ۲۴۳، ۲۴۴، ۲۴۶، ۲۴۷  
 تالاسمی، ۳۱۳  
 تحمل‌پذیری ایمنی، ۱۰۸  
 تروگلیتازون، ۱۴۱  
 ترومبوز سیاهرگ کبدی، ۲۳۷  
 تریپسین، ۲۸۷، ۳۰۸  
 تریپسینوژن، ۲۸۹، ۳۰۸  
 تری‌متوپریم، ۱۹  
 تری‌متوپریم سولفامتوکسازول، ۱۵۰  
 تربنتین، ۳۲۴  
 تغذیه تام‌وریدی، ۱۵۱  
 تنوفویر، ۲۲۰
- توکسوپلازما، ۲۴۷  
 تولبو‌تامید، ۱۹، ۸۸  
 تومورهای خوش‌خیم کبد، ۵۱  
 تومورهای متاستاز دهنده به کبد، ۵۱  
 تومورهای Klatzskin، ۴۹  
 تیروزینمی، ۳۲  
 جنتامایسین، ۸۴  
 حلقه‌های کیزر - فلچر، ۳۲۱  
 حلقه‌های کیزر - فلیشر، ۲۲۵  
 خواهر P- گلیکوپروتئین، ۹۳  
 N- استیل سیستین، ۱۴۶  
 S- آدنوزیل متیونین، ۱۵۲  
 a- فتوپروتئین، ۳۵  
 داروهای خوراکی ضد بارداری، ۱۵۰  
 داکتوپنی ایدیوپاتیک بزرگسالی، ۲۲۱  
 دزوکسی‌ریبونوکلاز، ۲۸۷  
 دفراسیروکس، ۳۱۹  
 دفروکسامین، ۳۱۸  
 دوکسوروبیسین، ۴۳  
 دیابت قندی، ۳۱۵  
 دی‌اکسید توریم، ۱۴۲  
 دیدانوزین، ۱۴۰  
 دی‌ساکارید مالتوز، ۲۸۷  
 دی‌گلوکزاسیلین، ۱۹  
 روش دیازو، ۱۲  
 روی، ۳۲۲  
 ریبایویرین، ۱۷۹، ۱۸۲، ۱۸۳، ۱۹۴  
 ریفاکسیمین، ۲۳۴  
 ریفامایسین، ۸۸  
 زردی، ۱۰، ۱۲۰  
 زردی انسدادی، ۲۷۲  
 زمان پروترومبین سرم، ۷۸  
 زیدوودین، ۱۴۰  
 ژلاتین، ۴۴  
 ژن HFE، ۳۱۳  
 ژن UGT1، ۸۶، ۸۸  
 ژن UGT1A1، ۸۱

- سالمونلا، ۲۶۵  
سپیروفلوکساسین، ۲۶۸  
سرطان کیسه صفرا، ۵۰  
سرولوپلاسمین، ۳۳۴، ۲۲۵  
سفوناکسیم، ۲۳۲  
سلول های اقماری، ۶۰  
سلول های ایتو، ۶۰  
سندرم آلزایل، ۶۵  
سندرم بود-کیاری، ۳۳، ۸۰، ۱۲۹، ۱۴۲، ۲۳۷، ۲۵۰  
سندرم پاسخ التهابی سیستمیک، ۲۹۰  
سندرم دوبین-جانسون، ۱۵، ۸۹، ۲۵۴  
سندرم روتور، ۱۵، ۹۱  
سندرم زجر تنفسی، ۲۹۰  
سندرم زجر تنفسی بزرگسالان، ۲۹۲  
سندرم ژانوتی-کروستی، ۱۲۸  
سندرم ژیلبرت، ۱۲، ۱۵، ۶۳، ۷۴، ۸۴  
۸۵، ۸۷، ۲۵۹  
سندرم قسمت باقیمانده مجرای  
سیستیک، ۲۶۹  
سندرم کبدی-کلیوی، ۲۳۲  
سندرم کریگلر-نجار، ۶۳، ۷۴  
سندرم کریگلر-نجار تیپ I و II، ۱۵  
سندرم کریگلر-نجار تیپ I، ۸۵  
سندرم کلتاز پیش رونده درون کبدی  
خانوادگی، ۱۹  
سندرم لوسی-دریسکول، ۸۵  
سندرم مجاری صفراوی سندرم  
میریزی، ۲۶۵  
سندرم ناپدید شدن مجاری صفراوی،  
۱۹  
سندرم هپاتوپولمونری، ۶۷  
سندرم HELLP، ۱۲۹  
سندرم Stauffer، ۲۰
- سندرم Zieve، ۲۱۷  
سنگ مجرای کلدوک، ۲۱، ۲۷۱  
سنگ های رنگدانه دار، ۲۵۹  
سنگ های کلترولی، ۲۵۶  
سنگ های کیسه صفرا، ۲۵۶  
ارزیابی تشخیصی، ۲۶۲  
تشخیص، ۲۵۹  
عوامل زمینه ساز، ۲۶۰  
سولباکتام، ۲۶۸  
سولفامتوکسازول، ۱۹، ۱۵۱  
سولفوروموفتالین، ۸۷، ۹۱  
سولفونامید، ۱۴۰  
سولینداک، ۱۹  
سوماتوستاتین، ۲۸۶  
سونوگرافی، ۸۰  
سونوگرافی اندوسکوپی، ۲۷۶  
سوء مصرف، ۶۵  
سیترولینمی، ۳۲  
سیتواستروملی، ۲۵۴  
سیتوکروم P450، ۱۳۷، ۱۴۰، ۱۴۹  
سیتومگالوویروس، ۲۷۷  
سیروز، ۱۸، ۲۱۵  
اختلالات انعقادی، ۲۳۴  
اختلالات خونی، ۲۳۵  
بیماری استخوانی، ۲۳۵  
سوء تغذیه، ۲۳۴  
سیروز الکلی، ۱۶، ۲۱۶  
بیماری های، ۲۱۶  
تشخیص، ۲۱۸  
علل، ۲۱۵  
ویژگی های بالینی، ۲۱۷  
سیروز اولیه صفراوی، ۲۰۰  
سیروز صفراوی، ۲۲۱  
سیروز صفراوی اولیه، ۱۹، ۶۸، ۲۲۱
- سیروز صفراوی ثانویه، ۲۷۳  
سیروز قلبی، ۲۲۴  
آسیب شناسی، ۲۲۴  
تشخیص، ۲۲۴  
تعریف، ۲۲۴  
سبب شناسی، ۲۲۴  
ویژگی های بالینی، ۲۲۴  
سیروز کبدی، ۲۵۹  
سیروز کریپتوزنیک، ۲۰۰  
سیروز میکروندولی، ۲۱۶  
سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی مزمن  
B، ۲۱۹  
سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی مزمن  
C، ۲۱۹  
سیس پلاتین، ۴۳  
سیکلوسپورین، ۲۰۲، ۲۴۳، ۲۴۶، ۲۴۷  
سیکلو فسفامید، ۱۴۱  
سیلیبینین، ۱۴۲  
سیمواستاتین، ۱۵۱  
شانت پور توسیستمیک داخل کبدی  
ترانس ژوگولار، ۲۲۸  
صفرا، ۲۵۳  
صفرای آهکی، ۲۶۷  
طبقه بندی Child-pugh، ۷۲  
طبقه بندی Okuda، ۳۵  
عامل نکروز تومور، ۷۷  
عامل V لیدن، ۲۲۷  
عوامل انعقادی، ۷۸  
فاسیولا هپاتیکا، ۲۷۴  
فاکتور II، ۷۸  
فاکتور IX، ۷۸  
فاکتور V، ۷۸  
فاکتور VII، ۷۸  
فاکتور VIII، ۷۸

۹۲	کلاثریت اسکروزان اولیه، ۱۸، ۱۹	فاکتور x، ۷۸
کلیستول استراز، ۲۸۷	۲۲۳	فروپروتوپورفیرین IX، ۱۰
کلیستولوز، ۲۷۰	کلاثریت تخریبی غیر چرکی مزمن،	فروپورتین، ۳۱۲
کلیستریدیوم، ۲۶۴	۲۲۱	فریتین، ۳۱۸، ۳۱۶
کلیستیرامین، ۲۲۳، ۲۷۸	کلاثریت حاد چرکی، ۲۷۲	فسفولیپاز A، ۲۸۷، ۲۸۹
کلیشی سین، ۲۱۹	کلاثریت حاد غیر چرکی، ۲۷۲	فضای زیر اندوتلیالی دیس، ۶۰
کلونورکیس سیتیزیس، ۴۹	کلاثریت خودایمن، ۲۲۱	فلوکسوریدین، ۱۴۰
کلونورکیس سینسیس، ۲۷۴	کلاثریوپانکراتوگرافی با تشدید	فلوواستاتین، ۱۵۱
کله سیستکتومی، ۲۶۹	مغناطیسی، ۲۸۴	فئوباریتال، ۱۴۵، ۲۴۴
کله سیستوپاتی بدون سنگ، ۲۶۵	کلاثریوپانکراتوگرافی تشدید	فنی توئین، ۲۴۴
کله سیستوزهای هیپرپلاستیک، ۲۷۰	مغناطیسی، ۲۷۵	فوروزماید، ۲۳۱
کله سیستوکینین، ۲۵۵	کلاثریوپانکراتوگرام معکوس	فیالوریدین، ۱۴۱
کله سیستوگرافی خوراکی، ۲۶۰	آندوسکوپی، ۲۷۶	فیروز کیستی، ۲۵۹، ۲۲۵
کله سیستیت بدون سنگ، ۲۶۵	کلاثریوپانکراتوگرافی با تشدید	فیستول ناشی از سنگ کیسه صفرا،
کله سیستیت حاد، ۲۶۴	مغناطیسی، ۶۹	۲۶۷
کمبود a1- آنتی تریپسین، ۳۲، ۲۲۵، ۲۵۰	کلاثریوپانکراتوگرافی رتروگرا از	قانون کوروآزیه، ۲۷۲
کمبود مجاری صفراوی، ۱۹	طریق آندوسکوپی، ۶۹	کاربامازین، ۱۴۰، ۲۴۴
کندروکلسینوز، ۳۱۵	کلاثریوپانکراسینوم، ۴۸	کارسینوم آمپول واتر، ۵۱
کنژوگاسیون، ۸۱، ۸۴	کلاثریوپانکراسینوم، ۲۷۶	کارسینوم سلول کبدی، ۳۰
کوپروپورفیرین، ۹۱	کلاولینیک اسید، ۱۹	بروز، ۳۰
کوپروپورفیرین I، ۹۲	کلاولینیک اسید، ۱۴۰	سبب شناسی، ۳۱
کوله سیستوکینین، ۱۵۲	کلبسیلا، ۲۶۴، ۲۶۸	سندرم های پارائتوپلاستیک، ۳۳
کوله سیستیت آمفیژماتو، ۲۶۶	کلدوکوژونوستومی رو-ان-وای، ۲۷۱	غزبالگری، ۳۷
کوله سیستیت مزمن، ۲۶۶	کلرامفنیکل، ۸۴	مرحله بندی، ۳۳
کولیت اولسراتیو، ۲۷۴	کلرپرومازین، ۱۹	نشانه های فیزیکی، ۳۳
کولیک صفراوی، ۲۶۱	کلستاز، ۹۲، ۱۵۱	ویژگی های بالینی، ۳۲
کیست کلدوک، ۲۷۱	کلستاز التهابی، ۱۴۰	همه گیرشناسی، ۳۰
کیسه صفرا، ۲۵۵	کلستاز برون کبدی، ۲۱	کارنیتین، ۱۴۸
کیسه صفراوی توت فرنگی شکل، ۲۷۰	کلستاز حاملگی، ۲۰، ۲۲۲	کاروتنودرما، ۱۰
کیمو تریپسین، ۲۸۷	کلستاز درون کبدی، ۱۹	کالسی ویروس، ۱۰۶
کیمو تریپسینوز، ۲۸۹	کلستاز درون کبدی پیشرونده خانوادگی،	کاندیداء، ۱۲۸، ۲۴۷
کیناکرین، ۱۰	۹۲	کریوکسی پیتیداز، ۲۸۷
گاستریت ناشی از نمک های صفراوی،	کلستاز درون کبدی خانوادگی، ۶۵	کرنیکتروس، ۸۴، ۸۷
۲۷۰	کلستاز درون کبدی راجعه خوش خیم،	کریتوسپوریدیوم، ۲۷۷
گالانین، ۲۸۶	۶۵	کلاثریت، ۲۷۲
گاما-گلوتامیل ترانس پپتیداز، ۶۸	کلستاز درون کبدی راجعه خوش خیم،	کلاثریت اسکروزان، ۶۹، ۲۲۱، ۲۳۷، ۲۷۴

نشانه ترنر، ۲۹۱	مجموعه زنی UGT1 انسانی، ۸۳	گاما- گلو تامیل ترانس پپتیداز، ۷۶
نشانه کولن، ۲۹۱	مرحله بندی CLIP، ۳۵	گاما گلو تامیل ترانس پپتیداز، ۲۰۵
نشانه مورفی، ۱۶	مرحله بندی Okuda، ۳۵	گانگرن، ۲۶۷
نقرس کاذب، ۳۱۵	۶- مرکا پتوپورین، ۲۰۱	گردش روده‌ای - کبدی، ۲۵۵
نکروز پل زنده، ۱۳۰، ۱۵۴	مروپنم، ۲۶۸	گرهک خواهر ماری ژوزف، ۱۶
نکروز تومور آلفا، ۲۱۸	مزلوسیلین، ۲۶۸	گره ویرشو، ۱۶
نکروز کبدی پل زنده، ۱۱۱	مس، ۳۲۴	گشادی مادرزادی مجاری صفراوی، ۲۷۱
نمره بندی Child-Tarcotte-Pugh، ۲۴۱	معیارهای Milan، ۴۲	گلبولین، ۷۷
نمره بندی MELD، ۲۴۱	مقیاس Ishak، ۷۱	گلو تاتیون S- ترانسفراز، ۱۳۷
نواحی باب کبد، ۶۰	ملانین، ۳۱۴	گلوکاگن، ۲۸۶
نوروپیتید Y، ۲۸۶	ملفالان، ۱۴۱	گلوکز -۶- فسفات دهیدروناز، ۸۸
نوروتنسن، ۴۸	منتول، ۸۸	گلوکوکور تیکوئید، ۱۳۰، ۲۱۸، ۲۲۰
نوکار دیا، ۲۴۷	مورفین، ۲۶۸	گلوکوکور تیکوئید، ۲۰۶
نوویوسین، ۸۴	موکسی فلوکساین، ۲۶۸	لامی وودین، ۱۶۳، ۱۶۵، ۱۷۰، ۲۲۰
نیتروفورانتوئین، ۱۴۲	موکوسل کیسه صفرا، ۲۶۶	۲۵۱
وابستگی، ۶۵	مهارکننده‌های هیدروکسی متیل	لامی وودین دی دزوکسی نوکلئوزید، ۱۶۰
واریس‌های مری، ۲۲۷	گلو تاریل - کوآنزیم ردوکتاز، ۱۵۱	لپتوسیرا، ۱۲۸، ۲۶۵
وازیروسین، ۲۲۸	مهارگر تریپسین ترش‌حی لوزالمعدی، ۲۸۷	لجن صفراوی، ۲۵۶
واکسن هپاتیت B، ۱۳۳	مهارگر سرین پروتئاز، ۲۸۷	لژیونلا، ۲۴۷
واکنش ایدئوسنکراتیک کلستازی، ۱۴۹	میتوما یسین C، ۴۳	لکوسیتوز، ۲۹۱
واکنش کلستازی، ۱۵۰	میدودرین، ۲۳۳	لوزالمعدی منقسم، ۳۰۹
واکنش گری ایمنی، ۱۰۸	میسل، ۲۵۴	لوواستاتین، ۱۵۱
واکنش واندن برگ، ۷۳	میکروسپورید یوم، ۲۷۷	لیپاز، ۲۸۱، ۲۸۷
والیروآت سدیم، ۱۴۷	میکوبا کتریوم آویوم - اینتراسلولار، ۲۷۷	لیستریا، ۲۴۷
ویبریو کلره، ۲۶۵	میکوبا کتری ها، ۱۲۸	لیکن پلان، ۱۲۶
ویتامین A، ۱۴۲	میکوفنولات موفتیل، ۲۰۲	ماکرو آمیلازمی، ۳۱۰
ویتامین B12، ۳۶	مینوسیکلین، ۱۴۲	مپریدین، ۲۶۸
ویتامین‌های A، ۲۷۳	نئوکازرینوستاتین، ۴۳	متالوتینون، ۳۲۲
ویتامین‌های D، ۲۷۳	نئوما یسین، ۲۳۴	مترونیدازول، ۲۳۴
ویتامین‌های E، ۲۷۳	نارسابی برون ریز لوزالمعدی، ۳۰۱	متوتروکسات، ۱۴۲
ویتامین‌های K، ۲۷۳	نارسابی حاد کبدی، ۲۳۷	متیل دوپا، ۱۴۰
ویتامین K، ۱۷، ۳۵، ۴۵، ۷۸، ۲۱۷، ۲۲۳	نالتراکسون، ۲۲۳	متیل - دوپا، ۱۴۲
	نشاسته، ۴۴	

- ویروس هپاتیت B، ۳۰  
وینیل کلراید، ۱۴۲  
هپاتوسیت، ۶۰  
هپاتومگالی، ۶۶  
هپاتیت B برق آسا، ۱۰۲  
هپاتیت B مزمن، ۲۳۸  
هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، ۱۵۷  
هپاتیت B مزمن HBeAg - منفی، ۱۶۳  
هپاتیت C مزمن، ۱۹۹  
هپاتیت D مزمن، ۱۷۴  
هپاتیت ایدیوسنکراتیک، ۱۵۲  
هپاتیت برق آسا، ۱۲۶، ۱۳۱  
هپاتیت بین سطوحی، ۱۹۹  
هپاتیت پلاسماسل، ۱۹۶  
هپاتیت چرب، ۱۴۰  
هپاتیت چرب غیر الکلی، ۲۰۴  
هپاتیت حاد ویروسی، ۹۳  
هپاتیت خودایمن، ۶۹، ۱۹۶، ۲۲۰  
هپاتیت خودایمن نوع I، ۱۹۹  
هپاتیت خودایمن نوع II، ۱۹۹  
هپاتیت خودایمن نوع III، ۱۹۹  
هپاتیت دلتا، ۱۷۴  
هپاتیت سرمی، ۱۱۲  
هپاتیت عودکننده، ۱۲۶  
هپاتیت کلتسازی، ۱۲۶  
هپاتیت کلتسازی فیبروزان، ۱۰۸  
هپاتیت کلتسازی فیروزدهنده، ۲۵۰  
هپاتیت A، ۶۴، ۹۳، ۹۴، ۱۱۱، ۱۲۵، ۱۳۱، ۱۵۴  
هپاتیت لوپوئید، ۱۹۶، ۱۹۸  
هپاتیت B، ۶۴، ۹۴، ۱۰۰، ۱۰۳، ۱۰۷، ۱۱۲، ۱۲۲، ۱۲۶، ۱۲۷، ۱۲۹، ۱۳۳، ۱۳۴، ۱۷۰  
هپاتیت B حاد، ۱۵۸  
هپاتیت مزمن، ۱۲۷  
طبقه بندی، ۱۵۳
- ویژگیهای آزمایشگاهی، ۱۵۵  
ویژگیهای بالینی، ۱۵۵  
هپاتیت مزمن پابرجا، ۱۵۳  
هپاتیت مزمن فعال، ۱۵۳  
هپاتیت مزمن لوبولی، ۱۵۳  
هپاتیت مزمن B، ۱۰۱، ۲۱۹  
هپاتیت مزمن C، ۱۸۲، ۱۹۵، ۲۳۸  
هپاتیت مزمن D، ۱۷۴  
هپاتیت مزمن ویروسی، ۱۵۴  
هپاتیت B مزمن، ۱۱۰، ۱۵۴، ۱۵۸، ۱۷۴  
هپاتیت B مزمن HBeAg منفی، ۱۶۱  
هپاتیت C، ۳۰، ۶۴، ۱۰۴، ۱۰۹، ۱۱۰، ۱۱۶، ۱۲۶، ۱۲۸، ۱۳۶، ۱۵۳، ۲۰۳  
هپاتیت C حاد، ۱۹۳  
هپاتیت C مزمن، ۱۷۴، ۱۷۶، ۱۷۷  
۱۸۸، ۲۱۵، ۲۵۱  
هپاتیت D، ۱۰۳، ۱۱۵، ۱۲۶، ۱۲۸، ۱۳۶  
هپاتیت D مزمن، ۱۹۹  
هپاتیت ویروسی، ۱۱۳، ۱۱۴  
هپاتیت ویروسی حاد، ۲۰۰  
هپاتیت E، ۱۰۶، ۱۱۹، ۱۲۶، ۱۳۶، ۱۵۴  
هپسیدین، ۳۱۳  
همانژ یواندو تلوم اپی تلوتید، ۴۸  
همانژ یوم، ۵۱  
هموبیلی، ۲۷۳، ۲۷۴  
هموسیدروز، ۳۱۰  
هموسیدرین، ۳۱۰  
هموکروماتوز، ۳۲، ۲۲۵  
اساس ژنتیک، ۳۱۱  
الگوریتم غربالگری، ۳۱۸  
پاتوفیزیولوژی، ۳۱۳  
پیش آگهی، ۳۱۹  
تشخیص، ۳۱۵  
تظاهرات بالینی، ۳۱۴  
تعریف، ۳۱۰
- شیوع، ۳۱۱  
غربالگری، ۳۱۶  
هموکروماتوز ارثی، ۳۱۱  
هموکروماتوز پیش سیروزی، ۳۱۱  
هموکروماتوز زودرس، ۳۱۱  
هیالین الکلی، ۱۲۹  
هیالین مالوری، ۱۴۹  
هیپرایمیلازمی، ۲۸۳  
هیپرایمیلازوری، ۲۸۳  
هیپراگزالوری اولیه نوع I، ۲۳۷  
هیپر بیلی روبینمی، ۸۱، ۸۸، ۸۹، ۲۰۵  
هیپر بیلی روبینمی، ۲۹۱  
هیپر بیلی روبینمی غیر کنژوگه، ۱۴، ۷۴  
هیپر بیلی روبینمی کنژوگه، ۱۵، ۷۴  
هیپر بیلی روبینمی کنژوگه گذرا، ۸۴  
هیپر پلازی ندولار کانونی، ۵۱  
هیپر تری گلیسریدمی، ۲۹۲  
هیپر گلیسمی، ۲۹۱  
هیپوپلازی مجاری صفراوی، ۲۷۱  
هیپوکسمی، ۲۹۲  
هیپوکسمی، ۲۹۱  
هیپوگنادیسم، ۳۱۵  
هیدرالاژین، ۱۴۲  
هیدروپس کیسه صفرا، ۲۶۶  
هیستامین، ۲۹۰  
هیستیدین، ۳۰۸، ۳۱۱  
یرقان فیزیولوژیک نوزادان، ۸۴  
یرقان ناشی از شیر مادر، ۸۴  
HCC فیبرولاملار، ۴۸  
یوریدین دی فسفات گلوکوروبونوزیل  
ترانسفراز، ۱۷۴  
۵-نوکلئوتیداز، ۷۶



